UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1955 - N° 83

CONTRIBUTION A L'ETUDE du SYNDROME DIT " HYPERFOLLICULINIQUE "

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 15 Juillet 1955

PAR

Anne-Marie MELI

Certifiée d'Etudes Spéciales de Médecine du Travail

née à Gazzaniga Bergamo (Italie) le 11 janvier 1925

Examinateurs de la Thèse — MM. MAGENDIE, Professeur, Président; DE GRAILLY, Professeur; FAURE, Maître de Conférences, Agrégé.; LAVIGNOLLE, Agrégé. — Juges

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
185, Cours de la Marne

1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547308_0070

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1955 - N° 83

CONTRIBUTION A L'ETUDE du SYNDROME DIT " HYPERFOLLICULINIQUE "

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 15 Juillet 1955

PAR

Anne-Marie MELI

Certifiée d'Etudes Spéciales de Médecine du Travail

née à Gazzaniga Bergamo (Italie) le 11 janvier 1925

Examinateurs de la Thèse — MM. MAGENDIE, Professeur, Président. DE GRAILLY, Professeur. FAURE, Maître de Conférences, Agrégé. LAVIGNOLLE, Agrégé. — Juges

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
185, Cours de la Marne

1955

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE

DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A MANDOUL, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX / BROUSTET	Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ	Clinique ophtalmologique.	BEAUVIEUX
Clinique d'accouchements.	RIVIÈRE	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique gynécologique	MAGENDIE	Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Anatomie	DUFOUR	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Anatomie générale et histologie	MAYER	Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JOULIA
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE	Clinique des maladies des voies urinaires.	DARGET
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Chimie	MESNARD	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Matière médicale	GOLSE	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Pharmacie	VITTE	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Physiologie	FABRE	Botanique et cryptogamie.	GIRARD
Clinique médicale des maladies des enfants.	FONTAN	Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Zoologie et parasitologie.	SIGALAS	Hydrologie thérapeut. et climatologie.	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Anatomie pathologique	LEGER	Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Anatomie	RIGAUD	Pharmacie (2e section)	MASQUELIER / QUILICHINI
Biochimie médicale	NEUZIL	Pharmacie (3e section)	CAZAUX
Pathologie expérimentale	FAURE		

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ R. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN / LENG-LEVY / MORETTI / LAVIGNOLLE	Obstétrique	CHASTRUSSE / FAUGERE
		Ophtalmologie	BESSIERE
		Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
		Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Chirurgie générale	LAUMONIER / CHAVANNAZ / VILLAR / TINGAUD / DEPAULIS	Pédiatrie et puériculture.	VERGER
		Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
		Electro-radiologie	LACHAPÈLE
		Odonto-stomatologie	BENOIT
		Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER	Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Accouchements	CHASTRUSSE	Chimie biologique	MARQUEVIELLE
Puériculture	VERGER / PERY	Chimie analytique	BABIN
Législation pharmaceutique	COUSTOU	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Anatomie	CABANIÉ	Zoologie pharmaceutique	RAILENGER
Cryptogamie	LAUBIE	Physiologie	BENELLI
Obstétrique sociale	MAHON	Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

Petit témoignage de ma profonde affection.

A MES SŒURS

A MON BEAU-FRERE

A TOUS MES AMIS

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MADAME LE DOCTEUR I. BERNARD

En remerciement de la gentillesse avec laquelle elle nous a prodigué son enseignement et aidée par sa compétence à l'étude de ce sujet.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. VINCENDEAU

Que nous prions d'accepter nos vifs remerciements pour l'aide qu'il a bien voulu nous apporter dans la réalisation de ce travail.

A MESSIEURS LES ASSISTANTS
DE LA CLINIQUE GYNECOLOGIQUE

A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR A. LAVIGNOLLE

Agrégé de Médecine générale
Médecin des Hôpitaux

En remerciement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES FAURE

Maître de Conférences Agrégé de Pathologie expérimentale
Chef du Laboratoire de Neurotechnique
du Centre Hospitalier Régional
Croix de Guerre 1939-1945

En hommage respectueux pour le bienveillant intérêt que vous avez bien voulu nous témoigner et l'amabilité avec laquelle vous nous avez guidée dans l'élaboration de ce travail.

Nous vous remercions d'accepter de siéger dans notre jury de thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DE GRAILLY

Professeur d'Anatomie pathologique et Microscopie clinique
Médecin des Hôpitaux
Membre correspondant de la Société Médicale
des Hôpitaux de Paris
Médecin de la Fondation Bergonié (Centre Anticancéreux)
Chevalier de la Légion d'Honneur
Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique
Officier de l'Instruction Publique
Croix des Services Militaires Volontaires

En reconnaissance de l'amabilité avec laquelle vous nous avez accueillie dans le laboratoire de votre service.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. MAGENDIE

Professeur de Clinique Gynécologique
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique

Mon cher Maître,

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre vive reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en nous acceptant dans votre service et l'intérêt que vous avez bien voulu nous y témoigner.

Nous vous remercions d'avoir bien voulu nous confier le sujet de cette thèse.

Puisse le souvenir que nous gardons de votre enseignement et l'exemple de votre probité morale, être le témoignage de notre respectueuse gratitude.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.

I. — SYNDROME CLINIQUE :

— Date d'apparition.
— Signes fonctionnels.
— Signes généraux.
— Signes physiques.
— Evolution.

II. — TROUBLES PARACLINIQUES mis en évidence par

— l'étude de la température basale,
— les frottis vaginaux,
— la biopsie de l'endomètre,
— les dosages hormonaux,
— la courbe de poids,
— la courbe volumétrique,
— le métabolisme de base,
— la radiographie de la selle turcique,
— l'électro-encéphalogramme,
— le test d'Herschberg,
— les tests hépatiques.

III. — OBSERVATIONS.

IV. — FORMES CLINIQUES :

A. - Les syndromes hyperfolliculiniques par dysrégulation hypothalamique ; hyperfonctionnement hypothalamique ; hyperfolliculostimulation sans hyperfolliculinie ; hyperactivité ovarienne isolée ; hyperfolliculinie relative.

B. - Les syndromes hyperfolliculiniques métaboliques.

C. - Le syndrome hyperfolliculinique par trouble des récepteurs.

V. — PATHOGENIE :

A. - L'excès de folliculine ;

B. - Les divers œstrogènes et les produits du métabolisme ;

C. - L'action d'hormones autres que les œstrogènes.

D. - Le rôle du système neuro-végétatif :

1. Les médiateurs chimiques ;
2. Les voies de conduction du système neuro-végétatif :
   a) Schéma interprétatif ;
   b) Rôle expérimental des hormones injectées à doses fortes ;
   c) Rôle expérimental de l'imprégnation hormonale chronique ;
   d) Déductions.
3. Les perturbations du système neuro-végétatif :
   a) Stimuli d'origine interne ;
   b) Stimuli d'origine externe.
4. Le rôle du terrain.

VI. — TRAITEMENT étiologique et symptomatique.

CONCLUSIONS.

INTRODUCTION

Le syndrome d'hyperfolliculinie isolé en 1936 par GILBERT-DREYFUS et défini par lui en 1937, « déséquilibre folliculino-lutéinique au profit de la folliculinie » a suscité de nombreuses polémiques dès les premières publications :

— Certains auteurs, tels A. NETTER et A. LAMBERT reprochent au terme d'évoquer l'idée d'hyperovarie, alors que l'excès de folliculine n'est ni nécessaire ni suffisant à la constatation des troubles, et préfèrent l'appeler dysmolimnie.

— D'autres, comme ALBEAUX-FERNET, y voient une dysrégulation plus haute et en font un « syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne ».

Les discussions sur l'appellation de cet ensemble de manifestations témoignent de l'obscurité de son étiologie, et pour ne préjuger en rien de sa pathogénie, MM. GARÈS et BONAFOS proposent le terme de « déséquilibre humoral prémenstruel ». Pourtant il existe des cas où l'hyperfolliculinie est manifeste, qu'elle soit *spontanée*, due à une tumeur de la granulosa ou de la thèque, ou *thérapeutique* par injection trop forte d'œstrogènes. C'est ce que l'on pourrait appeler l'hyperfolliculinie vraie. Elle se traduit par :

— Une puberté précoce avec apparition de règles chez la fillette,

— Des méno ou métrorragies chez la femme en période d'activité génitale, parfois au contraire, une aménorrhée,

— Et chez la femme castrée, un rajeunissement du tractus génital avec disparition des troubles de la ménopause.

L'implantation d'œstrogènes chez la femme non hystérectomisée donne d'abord des règles prolongées, puis des ménorragies, puis des métrorragies graves.

A doses encore plus fortes (15-20 mgr. de diéthylstilbœstrol) dans le traitement du cancer du sein, on a un gonflement mammaire dans 50 % des cas, une pigmentation de l'aréole du mamelon pathognomonique d'hyperfolliculinie.

— Chez l'homme, l'administration de doses élevées d'œstrogènes dans le cancer de la prostate donne une augmentation de poids, une peau fine plus glabre, une gynécomastie.

A cette hyperfolliculinie vraie, s'oppose le syndrome hyperfolliculinique sur l'étiologie duquel personne n'est d'accord, mais qui constitue un groupement de symptômes fréquemment rencontrés en clinique. Celui-ci se manifeste par des « phénomènes congestifs, voire hémorragiques, spasmodiques, neuro-végétatifs ou métaboliques » (GILBERT-DREYFUS) auxquels on peut ajouter des signes nerveux. Tous ces troubles manquent dans l'hyperfolliculinie vraie. De plus, au lieu des métrorragies, on trouve quelquefois de l'oligoménorrhée.

Ce syndrome hyperfolliculinique que nous allons traiter est spécial à la femme. Le résultat heureux obtenu par l'hormone mâle chez ces malades, les a fait considérer au début comme atteintes d'une hyperfolliculinie véritable, un antagonisme paraissant exister entre les deux variétés d'hormones. Les travaux récents ont élargi ce problème, et il semble maintenant que les œstrogènes ne soient pas, au moins dans tous les cas, la véritable cause des troubles. Cette discussion pathogénique et l'interprétation des divers signes cliniques feront l'objet principal de notre travail.

CHAPITRE PREMIER

LE SYNDROME CLINIQUE

DATE D'APPARITION

Le syndrome « hyperfolliculinique » peut être primitif, apparaissant dès les premières menstruations, ou parfois même avant l'installation des premières règles, ou bien être secondaire, pendant le cours de la vie génitale, pour disparaître en général à la ménopause.

Son caractère particulier est d'être rythmé par les règles. Les troubles se manifestent deux ou trois jours, parfois huit jours avant l'apparition de celles-ci, tout au moins au début de la maladie, d'où le nom de « syndrome prémenstruel » qui est parfois donné au syndrome d'hyperfolliculinie, mais dont il ne représente que l'élément essentiel. 24 heures avant l'écoulement menstruel ou le lendemain, suivant les sujets, tout rentre dans l'ordre jusqu'au cycle suivant.

SIGNES FONCTIONNELS

— *La congestion mammaire* est la plus fréquente : sensation de gonflement, d'augmentation de volume des seins qui paraissent plus lourds, plus tendus, sensibles et douloureux sponta-

nément et à la pression. Cet état congestif s'accompagne de l'apparition de nodules indurés dans le sein, accusant chez certaines femmes un état préexistant de dystrophie du type Reclus.

L'induration douloureuse prédomine en général vers l'aisselle dans un lobe que RIEFFEL a décrit et qui paraît quelquefois tout à fait aberrant et indépendant du reste de la glande.

— *Le ballonnement abdominal* se manifeste par une impression de ventre distendu, de lourdeur généralisée, souvent accompagné de douleurs diffuses dans les fosses iliaques et la région pubienne, dans les lombes. Cette sensation disparaît après les règles.

— *Les règles* sont variables. L'on distingue deux types de malades :

Les unes ont une puberté précoce et perdent abondamment avec caillots et coliques utérines, ce sont les jeunes filles atteintes de ménorragies dites virginales.

Les autres, en période d'activité génitale peuvent présenter soit des méno-métrorragies, soit des périodes d'aménorrhée entrecoupées d'hémorragies répondant à ce que l'on observe au cours de l'O.S.K.

— *Les troubles urinaires* font figure de cystalgies plutôt que de cystite vraie : polyurie ou pollakiurie avec mictions fréquentes, parfois douloureuses, impression de congestion vulvo-périnéale donnant aux malades l'envie d'uriner, énurésie même.

— *Les troubles gastro-intestinaux* sont très variés. On note surtout un état saburral, des nausées ou des vomissements ; une augmentation ou diminution de l'appétit ; de la constipation ou de la diarrhée, parfois de l'entérocolite, des hémorragies rectales, des fissures anales. Ces troubles passent parfois au premier plan du tableau clinique conduisant à des thérapeutiques erronées et inefficaces, aboutissant même à des appendicectomies si l'état digestif est accompagné d'une douleur dans la F.I.D.

— *Les troubles vaso-moteurs* diffèrent suivant leur localisation : Syndrome de Raynaud, congestion du visage, congestion

du pharynx donnant de la toux, une voix rauque moins féminine, à tel point que certaines chanteuses précisent dans leur contrat qu'elles ne joueront pas les jours précédant leurs règles car à ce moment elles ne peuvent « atteindre leur aigu ».

Ou encore les malades signalent : des crachats striés de sang, des hémoptysies, des épistaxis, des gingivorragies, des hémorragies sous-conjonctivales, etc., qui, s'ils ne sont pas rattachés au syndrome prémenstruel peuvent poser de difficiles problèmes diagnostiques.

— *Les troubles allergiques surajoutés,* sont importants pour la gêne et la fatigue dont ils sont la cause : coryza, rhinites spasmodiques, asthme diurne ou nocturne, brèves ou longues crises ne cédant qu'à l'apparition des règles. Herpès buccal ou vulvaire douloureux, eczéma, urticaire léger, plus ou moins étendu avec œdème de Quincke heureusement peu fréquent.

— *Les troubles thyroïdiens* sont classiques à la puberté et la ménopause : palpitations, éréthisme cardiaque. L'augmentation du volume du cou s'accompagne de nervosité, d'irritabilité particulière, empêchant ces malades de supporter la moindre contrariété ou de fixer leur pensée et de faire un travail suivi.

— *Les troubles ostéo-articulaires* dans leur localisation vertébrale donnent des douleurs dorsales ou plus souvent lombaires, à type de tiraillements. La laxité ligamentaire se manifeste surtout par la torsion des chevilles sans entorse vraie : ces malades perdent pied, mais ne se font pas mal ; on peut aussi la mettre en évidence par une modification de la voûte plantaire avec empreinte beaucoup plus plate avant les règles et cambrure intermenstruelle.

— *Les troubles neuro-psychiques* sont constitués par des céphalées très fréquentes, surtout occipitales ou à type de migraine, d'hémicranie parfois très intense, obligeant ces malades à vivre dans l'obscurité, dans le calme absolu durant cette période douloureuse qui est presque un état de mal.

Ces troubles peuvent aussi être de la somnolence ou même des absences, une épilepsie localisée ou généralisée typique, ou des troubles caractériels bien décrits dans la thèse de R. CASIMIRIUS inspirée par M. le Professeur agrégé J. FAURE. Après de nombreuses expériences sur des lapines, par injections d'hormones isolées ou associées, les auteurs ont montré que ces substances agissent sur le système nerveux par leurs propriétés « hormonales » et qu'introduites dans l'organisme à dose convenable, elles provoquent des modifications variables suivant leurs qualités.

Le tableau clinique du syndrome dit hyperfolliculinique n'est jamais complet, son aspect dépend de l'association de ces divers troubles, pouvant prendre le masque d'une appendicité, d'une cholécystite, d'une atteinte cardiaque ou même d'une lésion organique des centres nerveux.

Parfois très marqués, ce sont pour la plupart, des troubles subjectifs découverts à l'interrogatoire, car ils passent inaperçus chez certaines malades qui les classent d'emblée dans le cortège des signes menstruels et les considèrent comme faisant normalement partie de leur nature féminine.

SIGNES GENERAUX

Le syndrome hyperfolliculinique ne donne que rarement une élévation thermique, l'état général reste bon ; il y a même très souvent une augmentation de poids due à la rétention aqueuse et aux troubles métaboliques. Ce sont des femmes nerveuses, irritables, jalouses ou psychasthéniques, à tendance mélancolique. Les insomnies, les cauchemars sont fréquents ; on a signalé des troubles de la soif.

Parfois ces malades sont très gênées par des bouffées de chaleur qui ne sont pas dues à l'hyperfolliculinie, mais à l'augmentation de F.S.H.

Le métabolisme basal est variable, augmenté ou diminué, il est modifié dans la période prémenstruelle.

On peut parfois mettre en évidence une tétanie latente, une spasmophilie, le signe de Chvostek, par trouble de la calcémie.

SIGNES PHYSIQUES

L'aspect de ces malades est floride, elles semblent en parfaite santé, avec un embonpoint plus ou moins accusé. Ces femmes sont parfois de petite taille si le syndrome a été précoce entraînant l'arrêt de croissance par soudure des cartilages de conjugaison. On peut trouver des vergetures à la racine des cuisses et à l'abdomen même sans grossesse antérieure. Les ongles sont cassants, les cheveux et les poils fins, la peau fine et douce ayant fait donner à la folliculine le nom d' « hormone de beauté ».

L'examen des trois principaux « récepteurs » des hormones féminines va nous donner un tableau clinique assez suggestif :

1° Une augmentation de volume du corps thyroïde, le cou large ;

2° Les seins volumineux, fermes, l'aréole pigmentée, l'érection du mamelon ;

3° Au niveau de la sphère génitale :

— une pilosité pubienne triangulaire, normale ;

— la vulve est succulente, pigmentée, les lèvres bien développées ;

— le vagin humide avec sécrétions abondantes, pH acide, desquamation marquée, parfois même leucorrhée grumeleuse provoquant des lésions.

— on trouve à partir du 8e jour, une glaire cervicale abondante, filante, paraissant tôt avant l'ovulation et persistant plusieurs jours.

— le col prend bien le lugol, parfois de façon excessive. Il existe de nombreux œufs de Naboth à contenu plus séreux que muqueux.

— l'utérus est normal ou un peu gros.

— un ovaire ou parfois les deux sont perceptibles et sensibles ou même douloureux, au moment de l'ovulation, traduisant la congestion dont ils sont le siège.

— les trompes présentent souvent à l'intervention, d'après SEGUY, des adhérences inexplicables du pavillon, même chez des malades sans passé annexiel : les franges sont agglutinées obstruant l'ostium abdominale.

EVOLUTION

Centrés habituellement sur la fin du cycle, ces troubles ont été qualifiés par plusieurs auteurs de « *syndrome prémenstruel* ». Mais ils peuvent aussi apparaître vers le milieu du cycle, au moment de l'ovulation et c'est alors le « *syndrome intermenstruel* ». Enfin, dans certains cas, ils vont augmenter en intensité et s'étendre en durée jusqu'à devenir presque permanents, disparaissant seulement aux règles qui apportent alors à ces femmes un soulagement.

— Les seins diminuent de volume et peuvent même parfois devenir atrophiques.

— L'utérus reste gros, fibreux.

— La glaire cervicale s'épaissit, devient opaque, et le test post-coïtal montre des spermatozoïdes peu nombreux, immobiles, présentant seulement quelques mouvements sur place.

— La rétention d'eau et l'augmentation de poids qui se produisent à chaque cycle disparaissent au moment des règles, mais seulement en partie, sans retour complet au poids initial, de sorte

que ces *gains mensuels* pourrait-on dire, s'ajoutent, et c'est l'obésité atteinte par paliers successifs comme « en marche d'escalier » et non par une courbe uniforme : Obésité avec cellulite donnant des douleurs pelviennes, à la racine des membres, à l'abdomen. Il faudra savoir différencier ces algies cellulitiques d'un syndrome chirurgical, car le résultat post-opératoire serait à l'opposé du soulagement recherché.

— De plus, ces femmes qui au début de leur vie sexuelle ou de leur hyperfolliculinie avaient une libido augmentée, deviennent frigides.

— Certaines viennent consulter pour stérilité : après une période de fécondité normale (elles sont en général devenues enceintes dès les premiers rapports), elles ne peuvent avoir la grossesse souhaitée et viennent demander le secours du gynécologue. Le traitement, en général décevant, a fait écrire à Seguy en 1949 que parvenues à ce stade, « la phase de réversibilité est dépassée depuis longtemps ». Traiter cette stérilité par les seuls moyens médicaux, c'est courir à l'échec : tout dépend de l'état utéro-annexiel.

Si la muqueuse utérine revient à une évolution normale, la hyaluronidase donnera à la glaire la viscosité nécessaire au cheminement des spermatozoïdes, et la chirurgie rétablira la perméabilité tubaire assurant la migration de l'ovule.

A ce stade d'évolution le syndrome dit hyperfolliculinique est souvent associé à une hyperfolliculinie vraie avec diverses manifestations :

— polype muqueux du col ou hyperplasie polypeuse de l'endomètre associée ou non au fibrome.

— aménorrhée, oligoménorrhée ou hémorragies.

— avortements habituels, maladie de Reclus, adénome thyroïdien.

— cancer mammaire ou génital dont on discute encore sa relation avec l'hyperfolliculinie.

— ostéoporose, otosclérose, hyperostose frontale interne isolée ou faisant partie du syndrome de Morgagni-Morel.

— élévation de la T.A. retentissant sur l'état rénal.

— Les troubles psychiques ou mentaux, parfois graves, peuvent conduire à l'internement, BARUK a signalé leur guérison par la progestérone. Leur traduction est variable, mais la plus fréquente est la forme érotique avec délire de jalousie, car « la folliculine est cliniquement comme expérimentalement, l'hormone de la jalousie » et l'on peut faire naître expérimentalement chez l'animal ce sentiment qui ne lui est point habituel.

Ainsi, de malaise léger et passager, le syndrome hyperfolliculinique peut devenir une véritable maladie appelée par SEGUY « la maladie des œstrogènes »,donnant un tableau très polymorphe dont l'étiologie sera révélée par les examens répétés et parfois nombreux.

CHAPITRE II

LES TROUBLES PARACLINIQUES

L'établissement de la *courbe de la température basale* est le moyen d'exploration le plus simple de la fonction ovarienne. Nous la demandons systématiquement à nos malades. Elle exige d'elles un minimum d'effort, nous offrant un élément précieux pour diagnostiquer la fonction progestative et pour soupçonner l'ovulation ; c'est dans les cycles longs ou irréguliers que ce test est le plus utile. Les types les plus fréquents de courbes thermiques sont :

1° L'augmentation nette de la température au moment de l'ovulation avec maintien à ce niveau durant 3-4 jours, puis chute et retour au niveau initial de la première phase du cycle : cette absence d'élévation thermique continue, caractéristique de la progestérone, est la traduction d'un cycle ovulatoire n'évoluant pas vers la transformation lutéinique normale, et dégénérant peu après la rupture du follicule, en constituant « les cycles ovulatoires aprogestatifs » de Dubreuil.

2° Une courbe uniforme jusqu'au 20e jour par exemple, puis décalage tardif.

3° Une courbe monophasique, sans aucun décalage laissant supposer l'absence d'ovulation.

4° Parfois une courbe diphasique absolument normale.

Les frottis vaginaux que nous pratiquons tous les deux jours, parce que faciles, rapides et assez fidèles, sont un examen de base. Sur un cycle de 28 jours, l'index acidophilique (I.A.) passe normalement de 20 % les premiers jours des règles à 60 % vers le 14e jour, pour revenir au taux initial au moment des règles suivantes. L'index caryopicnotique (I.P.) doit suivre de très près l'I.A. pour éliminer toute augmentation due à une cause autre que l'œstrogénie, notamment l'infection. Un frottis œstrogénique est fait de cellules superficielles, acidophiles et picnotiques.

La courbe des frottis vaginaux correspondant au syndrome hyperfolliculinique est parfois difficile à interpréter, car s'il y a des hyperœstrogénies vraies avec une augmentation nette du clocher acidophilique au-dessus de 70 % décrit par PUNDEL, il y a aussi les hyperfolliculinies relatives, et ce même auteur considère comme traduisant une hyperfolliculinie, une courbe avec 4 pics au-dessus de 40 %, bien que le chiffre ne soit pas élevé par lui-même. D'où divers types d'hyperœstrogénie dont les principaux sont :

a) Un seul pic élevé, parfois jusqu'à 90 % (dont nous apportons des exemples d'observation) vers le 14e jour ou à n'importe quel moment du cycle.

b) Un I.A. à peu près normal jusqu'à l'ovulation, mais ne diminuant pas dans la deuxième partie qui est longue, presque en plateau, et se terminant en général par des ménorragies (Fig. 1).

Ce sont les hyperfolliculinies vraies sans action progestative et les cellules vaginales restent superficielles, plates, mais *isolées* même en fin de cycle.

c) Ou bien hyperfolliculinie dès le premier stade, l'allure de la courbe est normale mais élevée, avec des signes sécrétoires dans la deuxième partie, conservant une action œstrogénique marquée (Fig. 2).

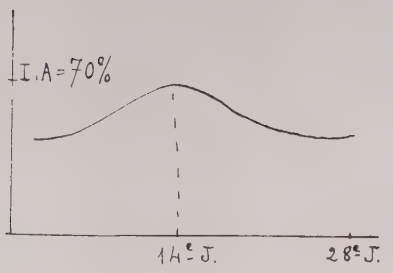


Fig. 1

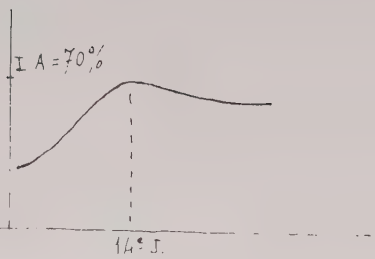


Fig. 2

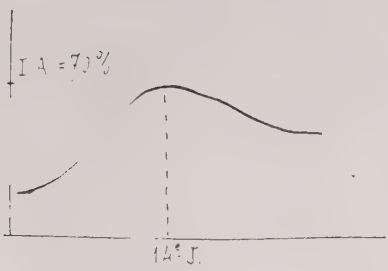


Fig. 3

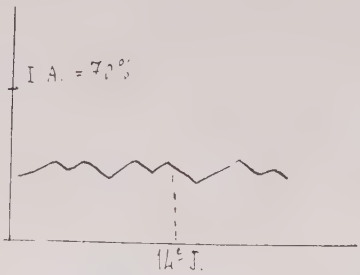


Fig. 4

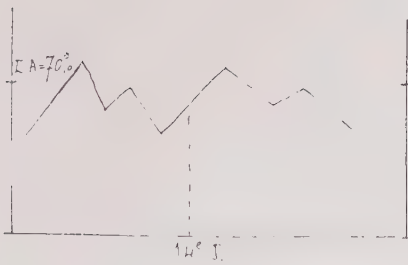


Fig. 5

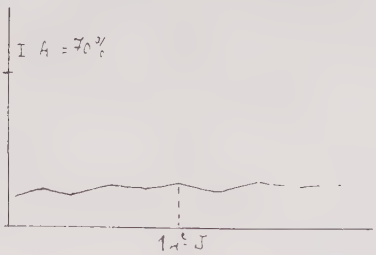


Fig. 6

d) Les frottis normaux jusqu'à l'ovulation restent élevés malgré la présence de lutéine avec cellules plissées, groupées, frottis sales (leucocytes, mucus) (Fig. 3).

e) Mais les frottis ne sont pas toujours aussi typiques, et il n'est pas indispensable d'avoir des clochers élevés ou des taux subnormaux dans la deuxième partie pour affirmer l'hyperfolliculinie. Nous avons noté de légères variations sur un fond uniforme à 40 % par exemple, réalisant une imprégnation œstrogénique continue (Fig. 4).

f) Dans de rares cas, on trouve 2-3 pics à 60-80 % sans abaissement net entre eux, donnant des cycles de 45-50 jours et il est alors difficile de dire s'il y a eu ovulation et à quel moment (Fig. 5).

g) Parfois cependant ces courbes faites inlassablement sur plusieurs cycles sont absolument normales, ou au contraire, plates, basses, aux environs de 20-30 %, contrastant avec les signes cliniques et parfois les autres examens de laboratoire, pouvant révéler un trouble de réceptivité vaginale (Fig. 6).

La biopsie cyto-hormonale constitue avec la température de base et les frottis, la triade classique des examens. On trouve :

— Rarement l'*hyperplasie glandulo-kystique* de SCHROEDER et que certains auteurs considèrent comme seul critère endométrial d'hyperfolliculinie vraie avec tubes glandulaires distendus de diamètre supérieur à 300-400 microns jusqu'à 800-900 microns donnant l'image caractéristique « en fromage de gruyère », et chorion œdémateux.

— Parfois on trouve une *hyperplasie simple* avec glandes dilatées, nombreuses.

— Plus fréquemment, un *stade folliculinique persistant* : la sécrétion folliculinique d'intensité normale conserve dans la seconde partie du cycle une image typique de la première, avec mitoses, cavités glandulaires distantes les unes des autres, peu dilatées, à cellules assez hautes sans glycogène.

— *L'activité sécrétoire insuffisante* correspond aussi à une hyperfolliculinie et se traduit par des cellules cylindriques, les noyaux à différents niveaux, quelques clarifications basales, mais pas de glycogène aux pôles apicaux, pas d'épines conjonctives ni d'artères spiralées.

— Malgré les signes cliniques nets, on se trouve parfois en présence d'un stade sécrétoire normal ; ou bien la sonde de NOVAK ne retire rien ou quelques minces fragments si la muqueuse est atrophique, ce qui arrive même avec d'autres signes nets d'hyperfolliculinie correspondant aux métroses de réceptivité.

— Des résultats histologiques peuvent être contradictoires, donnant des images hyperfolliculiniques et des plages en phase lutéinique reposant sur un chorion œdémateux ou avec cellules déciduales. Ces cas ne sont pas rares d'hyperplasies mixtes expliquées par une sensibilité anormale à l'action progestative, ou à la persistance d'un follicule actif avec un corps jaune fonctionnel.

Le frottis vaginal est un test journalier qui seul n'a aucune valeur s'il n'est pas fait régulièrement pour suivre l'évolution de l'activité ovarienne différente d'un jour à l'autre, mais unique, isolé dans le cycle, il peut donner un taux bas et le pic peut rester inconnu ou révéler un I.A. à 50 %, faisant croire à une activité œstrogénique normale dissimulant une imprégnation constante.

Au contraire, la biopsie cyto-hormonale traduit l'évolution continuelle de la muqueuse utérine et, pratiquée dans la deuxième phase du cycle, elle renseigne sur l'activité lutéinique ; en revanche, elle peut laisser passer inaperçu un clocher folliculinique même élevé, mais qui n'aura pas transformé les glandes ou le chorion, parce que de courte durée.

Les frottis pratiqués régulièrement sur tout le cycle sont donc un test plus sensible que la B.C.H., mais il faut associer les deux

modes d'investigation et dans 93 % des cas selon PUNDEL, les résultats sont concordants. Les 7 % de discordances, d'après PUNDEL, ou 9,3 % trouvés dans le service de M. le Professeur MAGENDIE, avec M^me^ I. BERNARD et M. ARREGHI, seraient dus à une réceptivité tissulaire anormale décrite par MORICARD, ou à un trouble de la réceptivité somatique globale décelés par des examens répétés et des examens complémentaires.

Les dosages hormonaux sont très discutés parce que d'exécution délicate, et surtout parce qu'ils sont pratiqués sur des produits d'excrétion, or :

— l'on dose les hormones dans l'urine des 24 heures, mais on sait qu'il est impossible de récupérer dans l'urine plus de 15 % des œstrogènes naturels injectés expérimentalement.

— Les chiffres normaux varient suivant les méthodes utilisées.

— On ne tient pas compte des autres voies d'élimination : sueurs, matières fécales.

Le dosage idéal devrait être effectué dans le sang, à la sortie de la glande, mais les dosages hormonaux dans le sang sont impossibles à l'heure actuelle.

Les méthodes biologiques sont réservées aux recherches scientifiques mais ne peuvent être étendues au domaine courant parce qu'elles demandent des lots trop importants d'animaux.

On connaît les critiques faites à la méthode des dosages chimiques. C'est pourquoi les résultats sont toujours interprétés avec prudence. On fait en général :

— *Le dosage de F.S.H.* d'après la technique employée au laboratoire du Professeur JAYLE, est normal de 6 à 70 U.S. par 24 heures. Son chiffre est élevé dans les adénomes hypophysaires, les hyperfolliculinies d'origine centrale ; il est bas si la sécrétion périphérique bloque par exemple la fonction gonadostimulinique ; en fait, il est souvent normal.

— *Le dosage des phénols-stéroïdes et de la folliculine* selon la méthode de KOBERT modifiée par JAYLE (phénols-stéroïdes normaux à 50 ± 15 γ par 24 heures. Folliculine normale à 20 ± 5 γ par 24 heures). Ces corps traduisent la fonction œstrogène souvent augmentée, mais aussi très variable. VIMEUX pratique le dosage du 8e jour et en fait plusieurs autres dans le cycle. Il a divisé les résultats en cinq groupes :

a) *Le type normal* a 2 pics au 15e et au 26e jour aux environs de 500 U.I. (Fig. 7).

b) *Ou bien le 1er pic est au-dessus de la normale* correspondant au syndrome intermenstruel (Fig. 8).

c) *Cette courbe normale dans la première partie peut augmenter dans la deuxième et diminuer brusquement avant les règles.* Ce type donne un syndrome net, progressif prémenstruel. Ce sont de bons cas de traitement (Fig. 9).

d) *Le chiffre peut augmenter très vite au-dessus de la normale et rester en plateau élevé jusqu'aux règles.* Ici, les troubles sont importants, le traitement donne des résultats passagers (Fig. 10).

e) *L'élimination peut se faire dès le début du cycle puis augmenter encore au-dessus de la normale* sans rémission complète aux règles (Fig. 11).

f) *Ou bien la courbe augmente très tôt dans le cycle au-dessus de la normale,* mais l'élimination disparaît au moment des règles (Fig. 12).

Ces deux derniers cas sont de mauvais cas thérapeutiques, les traitements peuvent même augmenter les troubles.

— *Le dosage du pregnandiol ou P.G.,* est la forme d'élimination de l'hormone lutéinique. Son chiffre est normal au moment maximum de l'activité du corps jaune à 6 mgr par 24 h. selon la méthode de JAYLE et O. CREPY. Il est en général abaissé à 2 mgr, 1 mgr ou existe seulement à l'état de traces.

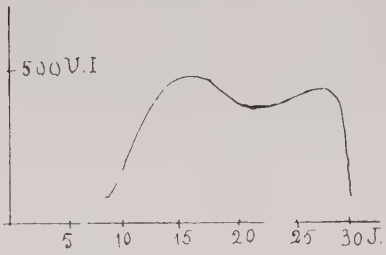


Fig. 7

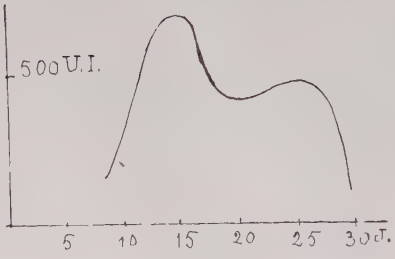


Fig. 8

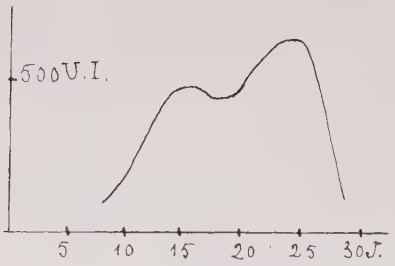


Fig. 9

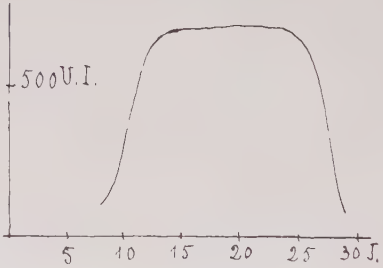


Fig. 10

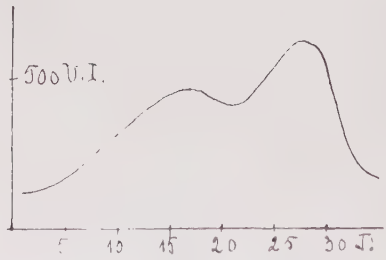


Fig. 11

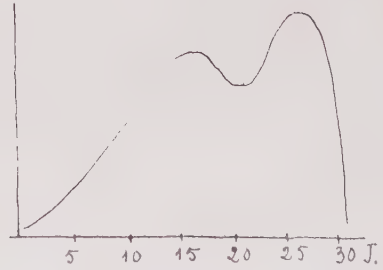


Fig. 12

— *Le dosage des 17 Céto-Stéroïdes* est important, non par lui-même, mais comme reflet de l'hormone antagoniste s'opposant avec les P.G. à l'effet œstrogène. Normalement à 8-10 mgr chez la femme, d'après la méthode de HENRY et THEVENET, ils peuvent être augmentés ou diminués.

— *Le dosage des G.B.S. 13 ou glycuronates butylo-solubles à pH 13*, correspondent à une fraction de P.G. et de 17 C.S. Selon la méthode de JAYLE et O. CREPY, le chiffre normal est 15 mgr $\pm$ 5 au 23e jour du cycle. Pratiquement ils sont très variables.

Les discordances entre la cytologie vaginale et l'histologie de l'endomètre d'une part, et les dosages hormonaux d'autre part, ne sont pas rares, et ne surprendront pas après les réserves que nous avons faites sur la valeur des méthodes chimiques pour apprécier l'activité endocrinienne. Hormis les cas de métrose ou colpose de réceptivité, la priorité sera donnée aux frottis vaginaux et à la B.C.H. car la précision des résultats des dosages dépend en outre :

— de la variation de l'activité hormonale suivant les cycles donnant ici de plus grandes variations que sur le tractus génital récepteur plus fidèle et plus régulièrement exploré.

— de la période où le dosage a été fait, notamment pour les cycles irréguliers sans repère précis.

— de la valeur absolue à accorder à un seul dosage pouvant donner un chiffre normal alors que les courbes précédentes montrent nettement combien ce résultat isolé peut être trompeur s'il précède ou suit l'acmé folliculinique ou même s'il traduit un taux subnormal sans en traduire la permanence. VIMEUX propose le dosage du 8e jour pour déceler ces imprégnations œstrogéniques persistantes, et SEGUY recommande de répéter les dosages sur plusieurs mois.

— du seuil rénal pour certains auteurs.

— de la rétention hydrique donnant l'obésité hydrolipopexique avec troubles de l'excrétion auxquels on essaie d'échapper en dosant les urines de 24 heures.

— de la présence ou absence de progestérone qui intervient dans le métabolisme des œstrogènes, facteur très important puisque l'on dose les produits dérivés de l'hormone initiale.

La courbe de poids donne une augmentation avant les règles et une diminution moins importante après celles-ci, l'image de la courbe sera « en marches d'escalier » comme nous l'avons déjà signalé.

La courbe volumétrique : On pratique la mensuration tous les cinq jours, de la poitrine, de la taille, des hanches.

Normalement, les chiffres augmentent de 1-2 cm. les jours précédant les règles. Ici on trouve des différences de 5, 6, 7 cm., mettant en évidence l'infiltration tissulaire et la rétention hydrique ; c'est un test objectif que les malades acceptent facilement parce qu'il met en jeu leur coquetterie.

Le métabolisme de base (M.B.) est augmenté ou diminué, parfois de façon notable, suivant l'atteinte thyroïdienne ; pratiqué fréquemment, trois fois par semaine, il sera très variable d'une fois à l'autre. On a noté les chiffres extrêmes de — 27 % à + 27 % suivant la période du cycle, chez la même malade.

La radiographie de la selle turcique est rarement significative par un agrandissement dans les cas de tumeur hypophysaire, elle peut être petite ou fermée dans d'autres cas.

L'électro-encéphalogramme (E.E.G.) demandé régulièrement dans le service dès que des troubles nerveux ou centraux sont suspectés devient une méthode d'étude appréciable et les travaux de M. le Professeur agrégé J. Faure, résumés dans la thèse de Casimirius, mettent en évidence divers types de tracés endocriniens correspondant à des états hormonaux que l'auteur a réunis en quatre groupes :

1. Hyperfolliculinie dominante :

a) *Type d'inflation simple :* E.E.G. d'allure polyrythmique plus ou moins organisée ;

b) *Type d'inflation avec augmentation de F.S.H. sans réaction cortico-surrénale :* E.E.G. en général polyrythmique, mais avec plus de rythmes rapides que dans le précédent.

c) *Type d'inflation avec réaction cortico-surrénale et élévation des* 17 *C.S. :* Le taux de F.S.H. est variable. L'E.E.G. a une allure polyrythmique *bien organisée* et les rythmes *rapides* sont abondants.

d) *Type d'inflation avec réaction cortico-surrénalienne avec augmentation des* 11 *oxy-stéroïdes :* le taux de F.S.H. est variable. L'E.E.G. est à prédominance lente et plus ou moins désorganisé. Au point de vue clinique, ce sont des cas sévères avec perturbation des mécanismes généraux de l'adaptation.

2. Tableau deficitaire :

a) *Insuffisance globale d'œstrogènes, de progestérone, de F.S.H. :* L'E.E.G. a uneprédominance lente marquée, mais d'allure assez rythmique.

b) *Insuffisance partielle : œstrogènes et progestérone, F.S.H. est normale mais plutôt basse, avec réaction cortico-surrénale (augmentation des* 17 *C.S.).* — L'E.E.G. est toujours à prédominance *lente* mais moins marqué que le précédent ; allure *plus rythmique* avec rythmes *rapides* groupés de manière *organisée.* Il peut y avoir aussi une augmentation isolée des G.B.S., l'E.E.G. est alors plus organisé encore et avec moins de rythmes rapides, l'α régulier domine.

c) *Insuffisance de progestérone :* Il y a souvent une hyperfolliculinie relative sans hyperfolliculinurie. La F.S.H. peut être normale, bien que basse, ou insuffisante. L'E.E.G. a une allure polyrythmique avec rythmes rapides importants. Les troubles cliniques de ce tableau sont analogues à ceux du tableau pré-

cédent, peut-être avec moins de troubles viscéraux, surtout dans l'insuffisance globale.

3. Menopause spontanee avec inflation de F.S.H. :

a) *Hyperfolliculinie sans réaction cortico-surrénale :* L'E.E.G. montre une activité *très rapide* avec souvent un rythme en arceau en rolandique. Les réactions allergiques sont fréquentes.

b) *Hyperfolliculinie avec réaction cortico-surrénale :* L'E.E.G. est polyrythmique avec des rythmes rapides et lents et l'organisation est en général bien *conservée*. Les 17 C.S. surtout sont en excès. Ces femmes sont en général nettement ménopausées.

4. Menopause artificielle apres castration, avec ou sans inflation de F.S.H.:

a) *Hyperfolliculinie relative et dysrégulation cortico-surrénalienne* (chromatographie des 17 C.S.), les 11 O.S. sont en excès, l'E.E.G. est à prédominance *lente* plus ou moins mal organisé.

b) *Hyperfolliculinie dominante avec hyperactivité cortico-surrénale :* L'E.E.G. est à prédominance polyrythmique : *mieux organisé* que dans le type précédent. Les 17 C.S. sont en excès. Ces malades sont très troublées, avec des symptômes du type névrotique accentué, soit de manière isolée ou de manière intriquée. On note surtout *un état hypochondriaque* avec troubles de la cénesthésie.

Nous ne ferons pas de l'E.E.G. un test de diagnostic endocrinien catégorique, mais nous le confrontons toujours aux autres résultats et jusqu'à présent cela nous a été utile.

Le test d'Herschberg ou intra-dermo-test à la folliculine décèle les hypersensibilités aux œstrogènes. Positif, il donne 15 à 45 minutes après l'injection, une papule rouge de 4-5 mm. de diamètre, entourée d'un halo érythémateux de 2 à 5 cm. de diamètre, persistant 2 à 6 heures, rarement 18 à 24 heures. Si rien n'est apparu après 15 minutes ou si le témoin donne une papule

érythémateuse même moins marquée que du côté hormonal, le test est négatif.

HERSCHBERG fait les intra-dermo-tests au moment où les troubles sont au maximum, et un test positif le reste pendant tout le cycle, seule l'importance de la réaction et le moment d'apparition varient, avec un maximum aux 22e-23e jours. D'autre part, « seules les femmes avec troubles hyperfolliculiniques ont des réactions positives » et « les malades témoins sans troubles sont négatives dans 100 % des cas ». Quand les examens biologiques confirment l'hyperœstrogénie des troubles cliniques, les résultats sont négatifs dans 83 % des cas. Quand les examens biologiques donnent une image normale ou hypofolliculinique, le test est positif dans 87 % des cas (HERSCHBERG).

Mais il semble que toute femme même une femme normale ait à un moment quelconque du cycle, le test d'HERSCHBERG positif.

Les tests hépatiques : Taux de cholestérol, test de HANGER, thymol test, traduisent l'activité du foie.

*
**

Ces nombreux examens ne sont pas systématiquement pratiqués pour chaque malade : Suivant les cas, les uns ou les autres sont demandés et la cause du syndrome révélée par la concordance des résultats. Mais parfois la clinique et le laboratoire sont en désaccord : le droit est à la clinique et ces cas ne sont pas à rejeter, il faut savoir interpréter les discordances et chercher à ces troubles une origine au niveau des récepteurs ou du système neuro-végétatif.

CHAPITRE III

NOS OBSERVATIONS

Nous exposerons dans ce chapitre nos observations que nous rangeons en deux groupes :

Le premier groupe est restreint (7 observations), car le bilan hormonal et souvent les essais thérapeutiques demandent un gros effort aux malades : de nombreuses observations sont incomplètes, le résultat des traitements ne nous ayant pas été signalé. Nous préférons rapporter ici le petit nombre de cas pour lesquels nous avons obtenu un succès.

PREMIER GROUPE :

OBSERVATION N° 1

M^lle P... Simone, 36 ans, surveillante dans un aérium.

Entre dans le service du Professeur Magendie le 16 juin 1950 pour métrorragies et syndrome prémenstruel important. Les dernières règles sont du 3 juin.

Les métrorragies depuis deux mois sont des pertes de sang noir avec caillots, survenant de 10 jours en 10 jours, non alarmantes, elles sont accompagnées de douleurs à type de coliques, de ballonnement abdominal et de pesanteur dans le bas-ventre avec tiraillements.

Le syndrome prémenstruel a été très important dès l'âge de 18 ans jusqu'à 20 ans, et l'est redevenu ces derniers mois avec :

— augmentation marquée du volume de l'abdomen, ballonnement.
— tension mammaire,
— bouffées de chaleur,

— céphalées,

— nausées,

— irritabilité.

Les premières règles survenues à 14 ans ont été **abondantes,** durant de 8 à 12 jours et plus si la malade « avait une contrariété », **douloureuses** (jusqu'à la lipothymie), **irrégulières,** avec des cycles de 30 à 60 jours.

L'émission de **pertes blanches** entre les règles par périodes de deux jours s'accompagne de douleurs surtout à gauche, parfois des pertes jaunes provoquent des brûlures et du prurit. La malade signale aussi de la pollakiurie pendant toute la durée des règles et des pertes blanches.

M^lle^ P... a fait un séjour en sana pour une affection pulmonaire et a eu un ictère d'une durée de trois semaines. Elle a mené à terme une grossesse à 27 ans, en 1940.

A l'examen, on trouve un utérus un peu volumineux, antéfléchi, et à droite une masse adhérente à l'utérus sans sillon faisant porter le diagnostic de fibrome.

Les frottis pratiqués tous les deux jours montrent une acidophilie élevée :

Au 21^e^ jour, un pic avec I.A. à 90 % et I.P. à 85 %.

Les 28^e^, 30^e^ et 1^er^ jours des règles, un plateau à 80 %, 85 %, 90 %.

La température, aux environs de 37° du 21^e^ jour jusqu'aux règles, n'a pas marqué de chute lorsque celles-ci sont survenues.

En résumé, il s'agit d'une femme de 36 ans hospitalisée pour métrorragies durant depuis trois mois, avec syndrome prémenstruel important depuis ses premières règles. Celles-ci sont toujours irrégulières.

Les examens montrent une masse latéro-utérine paraissant faire corps avec l'utérus et des frottis vaginaux hyperœstrogéniques en fin de cycle. On porte le diagnostic de fibrome.

L'intervention montre à la laparotomie :

— l'utérus en rétroposition complète,

— pas de fibrome,

— des trompes normales,

— les ovaires un peu augmentés de volume avec de petits kystes.

On fait une résection cunéiforme bilatérale et une hystéropexie (Polosson-Pellanda).

L'examen histologique des deux fragments réséqués (Professeur A. Léger) montre « un grand nombre de follicules kystiques, des follicules hyperplasiques, d'importantes formations thécales autour de la plupart des follicules et autour du corps progestatif, indiquant une hyperactivité œstrogénique ».

Après l'intervention, les frottis ont un I.A. voisin de 25 % jusqu'au 18e jour où il s'élève à 85 %.

Mlle P... rentre chez elle sans traitement et revient trois mois plus tard à la consultation pour hyperménorrhée.

La résection cunéiforme des ovaires a supprimé les métrorragies et les douleurs abdominales, mais les règles surviennent tous les 35 jours environ, abondantes, avec syndrome prémenstruel marqué :

— gonflement des seins,

— nervosité,

— réactions vaso-motrices intenses du visage,

— quelques pertes blanches au milieu du cycle, visqueuses, peu abondantes, non irritantes,

— des aigreurs d'estomac et des nausées les jours précédant les règles.

Au spéculum, on aperçoit un petit polype muqueux du col dont l'examen histologique répond : « Polype avec hyperplasie glandulaire sans signe de dégénérescence maligne ».

Avec les examens antérieurs :

— ovaires montrant des follicules kystiques,

— frottis hyperœstrogéniques,

— température monophasique,

on porte le diagnostic de syndrome prémenstruel par hyperfolliculinie, mais l'ovaire n'est pas seul en jeu, il est probablement en hypersécrétion sous une stimulation hypophysaire exagérée et non uniforme comme le laissent supposer les nombreux kystes folliculiniques et les bouffées de chaleur. Les ovaires sont perceptibles au T.V., l'ovaire gauche est douloureux.

On institue alors un traitement par le Frénantol à 0,25 :

Le 21e jour, 2 comprimés pendant deux jours ;

Puis 3 comprimés pendant 4 jours.

Puis 4 comprimés pendant 2 jours.

Sous l'influence de cette thérapeutique les frottis au 24e jour donnent un I.A. à 75 % (antérieurement à 90 %), la température montre un léger décalage, les règles surviennent au 28e jour et durent trois jours.

Le cycle suivant on réduit le traitement à 10 cgr. par jour pendant 11 jours, à partir du 18e jour, les règles surviennent le 30e jour.

l'I.A. max., au 18e jour est à 75 %, l'I.P. à 80 %.

— la température montre un décalage net vers le 19e jour.

Après trois mois de traitement, on arrête le Frénantol, mais le cycle s'allonge de nouveau à 35 jours et les troubles reparaissent. On recommence le traitement et tout rentre dans l'ordre.

La malade est revue en juin 1951 pour métro-annexite à gonocoques et traitée dans le service. A ce moment, elle n'a plus de troubles prémenstruels et ses règles sont redevenues normales.

Résumé

En résumé, malade de 36 ans chez qui la résection cunéiforme des ovaires a supprimé les métrorragies sans rien changer au syndrome prémenstruel. Un traitement hypophyso-freinateur en fin de cycle fait disparaître ces troubles. La guérison persiste un an après.

OBSERVATION N° 2

M^me^ J...., 43 ans.

Vient pour des troubles divers et importants :

— bouffées de chaleur,
— vertiges,
— anorexie pour les viandes, ne supporte pas les matières grasses,
— nausées, vomissements,
— migraines très fortes,
— douleurs dans l'hypochondre droit.

Ces troubles sont permanents, mais plus marqués les jours précédant les règles, les cycles antérieurement normaux se sont raccourcis à 22-23 jours avec mastopathie douloureuse et cystite 2-3 jours avant les règles.

Les frottis vaginaux sont :

au 8^e^ jour	I.A. 80 %	I.P. 80 %
13^e^ jour	I.A. 85 %	I.P. 95 %
15^e^ jour	I.A. 55 %	I.P. 100 %
17^e^ jour	I.A. 80 %	I.P. 90 %
22^e^ jour	I.A. 70 %	I.P. 95 %

La température n'a pas été prise par la malade.

Le tableau clinique fait penser à des troubles digestifs et congestifs du syndrome prémenstruel étendu à tout le cycle chez une femme de 43 ans qui approche de la ménopause. Les frottis vaginaux montrent une œstrogénie persistante et élevée en plateau de 70 à 80 % durant tout le cycle (du 8^e^ au 22^e^ jour).

On ordonne : Stérandryl 25 le 21^e^ jour ; Acétostérandryl 10 le 23^e^ jour ; Rufol et Mandélium.

Dès le premier mois, ce traitement donne une amélioration.

Le mois suivant, la malade ne prend aucun médicament mais les troubles reparaissent, il s'y ajoute des douleurs rétro-sternales et de l'essoufflement à l'effort, en même temps que le cycle s'allonge : 37 jours.

L'examen à la fin de ce cycle montre un col rouge, mou, l'utérus est augmenté de volume, faisant croire à une grossesse, mais la réaction de Galli-Maïnini est négative. Les règles surviennent le 37e jour.

On reprend le traitement de stérandryl 25 au rythme de trois injections par semaine les deux semaines qui précèdent les règles. Les cycles sont anormalement raccourcis : 19 à 21 jours, les règles durent trois jours, mais la malade est très améliorée, puisque tous les troubles fonctionnels ont disparu.

Résumé

Malade de 43 ans présentant des troubles variés et permanents à paroxysme prémenstruel. Les frottis vaginaux sont en plateau hyperœstrogénique de 55 à 85 % durant tout le cycle. La courbe de température ne nous a pas été fournie. Un traitement de 6 injections de « Stérandryl 25 » les deux dernières semaines du cycle, amène la disparition des troubles.

OBSERVATION N° 3

Mme C..., 41 ans, sans profession, vient pour syndrome prémenstruel et ménorragies.

Le syndrome prémenstruel est marqué par : de l'hyperexcitabilité, de l'insomnie et une mastopathie douloureuse 4-5 jours avant les règles.

Les règles durent **10 à 13 jours** et sont abondantes les trois premiers jours.

Les premières règles survenues à 13 ans ne furent pas douloureuses, les cycles étaient de 24-25 jours. A 23 ans, au début de son mariage, Mme C... a présenté une « métrite hémorragique » traitée par injections intra-utérines (?) qui arrêtent les métrorragies. Elle a gardé depuis quelques pertes blanches.

A l'examen, les seins sont petits, atrophiques, le mamelon est peu pigmenté, les petites lèvres sont atrophiées et pâles, le vagin est souple, humide, l'utérus paraît petit (hystérométrie : 7 cm.), le col est celui d'une nullipare.

Les frottis vaginaux ont un index acidophilique à 60 % avant, pendant, après les règles, avec un pic à 95 % le 10e jour et un autre à 70 % le 17e jour.

Les P.G. au 21e jour sont de 0 mgr. 48.

Le M.B. est à + 32 %.

Au 23e jour surviennent des règles qui présentent les caractères habituels.

Les frottis vaginaux continués donnent un pic à 80 % le 12e jour au moment du décalage thermique.

— un traitement de Glosso-Stérandryl, 10 mgr. :

1 glossette par jour pendant 5 jours au moment de l'ovulation ; on y ajoute : 2 gouttes 3 fois par jour de la solution de lugol du Codex.

Les règles suivantes sont normales. On vérifie la cavité utérine par une hystérographie qui montre :

— un hydrosalpinx droit,

— une obturation tubaire gauche à l'orifice utéro-tubaire,

— deux images suspectes à bords flous sur le bord droit de l'isthme.

Le curetage biopsique au 12e jour, vérifié par l'histologie, montre des « tubes glandulaires dilatés, en général festonnés avec épines conjonctives, des cellules cylindriques hautes à noyau basal, pas de glycogène, le chorion est œdémateux, pas d'image néoplasique, l'aspect est variable suivant les plages de la muqueuse, l'action progestative ne s'est pas fait sentir partout : **surcharge folliculinique relative** ».

— Le fragment du bord droit : stade **folliculinique prolongé.**

— Le fragment de la face antérieure : **quelques aspects de stade folliculinique.**

En conclusion : dysharmonie hormonale, surcharge folliculinique très vraisemblable.

La biopsie vaginale montre un épithélium d'épaisseur variable, le glycogène abondant est dû à une **surcharge folliculinique.**

Il est à remarquer dans cette observation : les frottis hyperœstrogéniques avec des pics à 70, 80, 95 %, la muqueuse utérine parvenue à des stades différents d'évolution avec surcharge folliculinique comme l'épithélium vaginal ; ces récepteurs contrastant avec l'atrophie des seins, de la vulve, et le col qui a l'aspect d'un col de nullipare.

On complète le curetage par 6 injections de Stérandryl à 50 mgr (2 par semaine) du 6e au 24e jour des règles.

— Les frottis ont un pic œstrogénique à 50 %,

— La B.C.H. montre une muqueuse hyperfolliculinique.

— Les règles surviennent après un cycle de 35 jours, ménorragiques.

Pour le cycle suivant, on ordonne 10 mgr de Lutogyl, les 18e, 20e, 22e, 24e jours, la malade fait seulement les injections du 18e et du 20e jour, et elle a ses règles le 24e jour, presque normales pendant six jours.

On remplace le Lutogyl par le Proluton-C : une injection de 25 mgr par jour du 19e au 24e jour, le cycle est de 26 jours avec décalage thermique

au 11e jour. Les règles durent cinq jours sans syndrome prémenstruel, la malade est améliorée physiquement et psychiquement.

Résumé

Malade de 41 ans traitée pour syndrome prémenstruel et ménorragies.

Un curetage et des injections d'hormone mâle du 6e au 24e jour des règles sont sans effet sur les ménorragies.

Les règles sont normalisées par la progestérone avec décalage thermique au 11e jour.

OBSERVATION N° 4

Mme B..., 28 ans, ménagère.

Vient le 10-9-51 pour céphalées et douleurs du bas-ventre augmentées après thyroïdectomie et pour troubles des règles ayant apparu après cette intervention.

A la puberté est apparu un goître du volume d'un œuf de pigeon et des céphalées violentes surtout après les règles se sont manifestées, ainsi que des douleurs du bas-ventre irradiant vers les reins. Le poul était à 110, avec de l'irritabilité, de la gêne à la déglutition et à la respiration, mais pas d'amaigrissement.

Les règles sont peu abondantes mais régulières.

A l'âge de 21 ans, en 1944, elle a mené à terme une grossesse.

A 26 ans, en 1949, thyroïdectomie, immédiatement suivie :

— de l'augmentation des céphalées qui deviennent presque permanentes,

— de l'augmentation des douleurs du bas-ventre,

— de troubles des règles : hémorragie tous les 15 jours ; une fois sur deux plus abondamment, et parfois quelques pertes rosées précédées de coliques abdominales et de céphalées frontales bilatérales violentes avec nausées.

A l'examen : Malade de type longiligne, d'aspect infantile, la vulve est petite, les petites lèvres et le vagin sont normaux ; le col violacé, se laisse difficilement cathétériser ; l'hystérectomie donne une cavité de 7 cm.; le test de Schiller a une coloration normale ; la B.C.H. pratiquée au 16e jour, montre un stade œstro-progestatif débutant, avec surcharge folliculinique.

Le cycle suivant est de 26 jours avec des pertes de sang les 18e et 22e jours, correspondant à un clocher acidophilique des frottis vaginaux, étalé

de 85 à 90 % du 15e au 22e jour. Ce clocher est isolé sur un fond de 10 à 25 % d'I.A.

La B.C.H. au 12e jour montre un stade folliculinique ; au 19e jour, elle montre un stade folliculinique intermédiaire.

Le taux des G.B.S. au 14e jour est de 12 mgr. et de 16 mgr au 19e.

La température de base prise durant quatre cycles oscille entre 37° et 37°6, mais sans décalage net. Elle est du type monophasique.

On ordonne du Glosso-Stérandryl, 10 mgr par jour du 16e au 25e jour, au moment où l'I.A. des frottis vaginaux augmente. Avec l'hormone mâle, l'I.A. ne dépasse pas 70 % le 18e jour. La B.C.H. au 24e jour du cycle (premier jour des règles) montre une muqueuse conservant un aspect de stade folliculinique sans action progestative. La malade ne signale aucune amélioration. Le 4 décembre, l'E.E.G. fait par M. le Professeur Faure montre un tracé anormal semblant indiquer un trouble diencéphalique.

Au mois de décembre, deux pertes de sang eurent lieu les 7e et 13e jours du cycle, accompagnées de migraines et d'épistaxis ; le 12e jour, la malade reçoit une injection de 10 mgr de Lutogyl et le 13e jour, une injection de Gesthormone ; l'I.A. des frottis est bas (au-dessous de 30 %) jusqu'au 25e jour ; à ce moment, on note un pic à 75 % et le taux reste élevé.

La B.C.H. faite le 22e jour montre de nouveau un stade folliculinique prolongé, sans action progestative malgré le traitement.

Les dosages pratiqués au mois de décembre ont montré :

au 23e jour : œstrogènes, 150 U.S. par 24 heures ;
au 6e jour, G.B.S., 25 mgr.
au 14e jour, G.B.S., 12 mgr.
au 19e jour, G.B.S., 16 mgr.
17 C S. de 6,5 à 9 mgr par 24 heures.

Test de Thorn à l'A.C.T.H.:
—chute des éosinophiles de 37 % ;
— Les 17 C.S. passent de 5 mgr à 6,5 ;
Les P.R.L. passent de 3 mgr 62 à 2,47.

La malade a ses règles le 28 décembre, elles sont très peu abondantes après un cycle de 43 jours anormalement long, mais les troubles fonctionnels ont été un peu moins importants que d'habitude.

Devant l'échec des traitements hormonaux (hormone mâle lutéine) et tenant compte de l'E.E.G., on tente la diathermie hypophysaire (12 séances). La malade est nettement améliorée dès le premier cycle :

— pas de migraines,

— pas de vertiges,

— pas de pertes de sang entre les règles.

Mais si la diathermie est arrêtée les troubles reprennent et la malade demande d'elle-même à reprendre le traitement.

Résumé

Malade de 28 ans présentant des céphalées et des douleurs du bas-ventre augmentées après thyroïdectomie et des métrorragies apparues après cette intervention.

Les examens montrent une hyperœstrogénie sans décalage thermique.

La Glosso-Stérandryl et le Lutogyl n'apportent aucune amélioration.

L'E.E.G. a un tracé anormal semblant indiquer un trouble du diencéphale. 12 séances de diathermie hypophysaire suppriment les troubles qui reparaissent si le traitement est arrêté. La malade demande d'elle-même à reprendre les séances de diathermie hypophysaire.

OBSERVATION N° 5

M^me^ L..., 24 ans, femme de ménage.

Est hospitalisée le 23 septembre pour méno-métrroragies datant de huit mois avec syndrome prémenstruel.

En février 1952, les règles arrivées à leur date normale ne durèrent qu'un seul jour (au lieu de 7 ou 8). En mars, le cycle de 35 jours au lieu de 28, fut suivi de règles normales en durée et abondance, avec le syndrome prémenstruel habituel.

Mais 15 jours après survint une hémorragie très abondante identique aux règles mais sans syndrome prémenstruel ; ces métrorragies se répétèrent vers la moitié du cycle pendant 8 mois.

La testostérone les supprima durant un mois, mais le traitement n'ayant pas été poursuivi, la malade est hospitalisée pour hémorragie.

Le syndrome prémenstruel est marqué par : l'augmentation du volume des seins sans nodosités, des douleurs mammaires, du ballonnement abdominal, des nausées apparaissant 3-4 jours avant les règles et des troubles vaso-moteurs des extrémités.

Les premières règles survenues à 14 ans, étaient douloureuses, avec des cycles de 28-30 jours, durant 8 jours, abondantes.

La malade a grossi de 12 kgs ces derniers mois et elle signale que depuis l'âge de 12 ans, elle prend régulièrement huit jours avant les règles du « Crinex » et qu'elle a elle-même augmenté les doses à 20 gouttes par jour.

A l'examen : l'utérus est de volume normal, rétroversé ; les annexes sont perceptibles, douloureuses surtout à gauche.

Du curetage pratiqué le 4 octobre, l'histologie ne peut conclure sur l'état hormonal et répond « endomètre dystrophique et légère endométrite ».

Au moment du curetage (3 octobre) :

— les G.B.S. sont à 47 mgr (N=23—40) ;

— les P.G. sont à 16 mgr par 24 heures (N=6±2).

Le 6 octobre, à la date des règles, survient le syndrome prémenstruel habituel ; il dure deux jours, mais le T.V. ne révèle pas d'annexe perceptible ni sensible.

Le 15 octobre, le taux des P.R.L. est de 4 mgr., la glaire cervicale est très filante (+++).

La B.C.H. pratiquée le 21e jour après le curetage montre des glandes avec dilatations à tendance microkystique sans signes d'activité progestative, pas de glycogène, état folliculinique persistant.

Une nouvelle B.C.H. au 33e jour du même cycle montre un chorion assez dense avec des cavités glandulaires distantes les unes des autres, peu dilatées, peu ou pas festonnées, des cellules assez hautes avec un fort noyau, pas de glycogène, muqueuse au stade folliculinique prolongé (cycle anovulatoire ou sans transformation progestative).

Pour provoquer l'ovulation et la formation d'un corps jaune sécrétant, on institue un traitement de :

— gonodotrophine sérique : 400 U.I. les 12e, 13e jours, en I.M. ; le 14e jour en I.V. ;

+ gonodotrophine chorionique : 1.500 U.I. le 16e jour.

Dès ce premier cycle, on obtient un décalage thermique le 17e jour, les règles surviennent le 30e jour, il n'y a pas eu de métrorragies.

Le traitement est arrêté, les cycles suivants sont de durée variable (30-40 jours), mais il n'y a pas de métrorragies ni de syndrome prémenstruel.

Résumé

En résumé, malade de 24 ans présentant depuis huit mois des métrorragies vers le 15e jour du cycle et un syndrome prémenstruel. Elle prend depuis huit ans 20 gouttes par jour de « Crinex ». Il y a une nette discordance entre les examens histologiques qui montrent une hyperfolliculinie et les dosages hormonaux qui sont hyperlutéiniques.

Se basant uniquement sur l'aspect de l'endomètre qui paraît mieux correspondre à l'état clinique, on tente de provoquer l'ovulation par les gonodotrophines sérique et chorionique.

Dès le premier cycle, on obtient :

— un décalage thermique,

— la suppression des métrorragies,

— la disparition du syndrome prémenstruel.

Devant cette amélioration, la malade ne poursuit pas le traitement, bien que les cycles restent irréguliers à 30-40 jours.

OBSERVATION N° 6

M^me^ P..., 30 ans, sans profession.

Vient pour vaginisme post-menstruel et mastopathie douloureuse prémenstruelle ayant débuté après un traitement de Penzogynœstrol et d'Acéto-Stérandryl institué pour une vaginite aiguë en 1941, coexistant avec une colibacillose rénale chronique.

Après les règles qui sont régulières et d'abondance normale, la malade présente par poussées des pertes blanches translucides avec phénomènes cystalgiques. Les rapports sont impossibles jusqu'à la moitié du cycle au moment de l'ovulation, marquée par un décalage net de la courbe de température et par des douleurs du bas-ventre. A ce moment, le vaginisme cesse, mais s'installe une mastopathie douloureuse jusque dans l'aisselle.

M^me^ P... a eu deux grossesses en 1943 et 1951. Une cure à La Preste en 1950, 1951, 1952, a donné une amélioration rénale, mais il persiste une constipation chronique et des crises hémorroïdaires.

Examen. — La recherche de mycose et de trichomonas est négative.

— Le T.V. au 11^e^ jour révèle de grosses annexes droites très douloureuses.

— Le pH vaginal est à 5,5.

— La glaire est très peu filante sans cristallisation, en image de fougère (11^e^ jour).

— La B.C.H. au 21^e^ jour montre un aspect de stade folliculino-lutéinique avec légère hyperplasie glandulo-kystique d'origine hyperfolliculinique.

Un traitement de Frénantol à 0,25×3 du 5^e^ au 25^e^ jour, associé au Glosso-stérandryl, 25 mgr du 12^e^ au 24^e^ jour, donne un retard de règles de trois jours et diminue momentanément les troubles. Mais ceux-ci reparaissent le cycle suivant, malgré la poursuite du traitement.

Au toucher vaginal le 6e jour du cycle, les annexes ne sont pas perceptibles. On ordonne : Frénantol 0,25×3 du 12e au 26e jour et une série de dix séances d'ondes courtes. Le vaginisme est très amélioré ainsi que le syndrome prémenstruel.

Un essai de traitement par le Frénantol pendant trois cycles donne :

Le premier cycle est de 21 jours, décalage au 16e jour, avec malaise, lourdeur du bas-ventre au moment de l'ovulation ;

Le deuxième cycle avec Frénantol 0,25, 3 comprimés par jour durant 17 jours, est de 25 jours et le décalage thermique se produit au 13e jour, les malaises sont identiques et s'ajoute une sensation de boule œsophagienne et de « crampes au niveau des carotides », au moment de l'ovulation.

Le troisième cycle est analogue.

Les cycles sont bien équilibrés au point de vue œstro-progestatif et les douleurs localisées à la période ovulatoire ; on ordonne :

Largactil : un comprimé le soir après le coucher, pendant quinze jours, à partir du 12e jour ; Androtardyl, une injection I.M. 50 mgr le 10e jour des règles.

Après ce traitement, amélioration des phénomènes subjectifs nerveux au niveau de la région carotidienne. Les règles sont survenues au bout de 30 jours, normales, sans vaginisme post-menstruel. L'état général est bon, sans mastopathie pré-menstruelle.

Résumé

Malade de 30 ans présentant un vaginisme post-menstruel et une mastopathie prémenstruelle apparus après un traitement de Benzogynœstryl et Acétostérandryl. Les examens sont normaux, seule la B.C.H. montre une légère hyperplasie glandulo-kystique.

Le Frénantol associé au Glosso-Stérandryl allonge le cycle de trois jours et n'apporte qu'une amélioration passagère. La guérison est obtenue par le Largactyl et l'hormone mâle.

OBSERVATION N° 7

Mme L... S..., de 32 ans, vient à notre consultation en juillet 1953 pour épilepsie cataméniale.

Les crises ont débuté à 14 ans, au moment de sa deuxième menstruation. Depuis, elles se répètent le 1er ou le 3e jour des règles, et après une

grossesse, elles ont augmenté de fréquence avec état de mal. Le Solantyl et le Gardénal sont sans effet.

L'E.E.G. montre une dysrythmie endocrinienne du type III avec ondes lentes et pointes ondes ; il révèle des crises sévères et tenaces.

Devant l'état grave de cette malade, on institue d'emblée un traitement au Frénantol : les comprimés donnant une sédation, on passe aux injections qui font disparaître complètement les crises. On entreprend en même temps un bilan hormonal :

Les frottis ont un I.A. inférieur à 35 %, le dosage de F.S.H.= 1 U.S., les P.G. sont indosables, les G.B.S. 13 sont à 24 mgr 08, la B.C.H. au 23e jour montre l'insuffisance de progestérone.

Devant ces résultats, on demande immédiatement à la malade de supprimer le Frénantol, ce que l'on obtient très difficilement. On le remplace par un traitement hormonal et neurologique : 6 injections de gonadotrophine sérique à 1000 U.I. dès la fin des règles, complétées à partir du 14e jour par une injection de Synergon tous les deux jours, et 1/2 comprimé d'Orténal le matin et 5 cgr de Gardénal le soir.

La malade a des cycles réguliers et depuis le traitement, elle n'a présenté aucune crise nerveuse.

Revue le 5 mars 1954, on fait une série de frottis vaginaux, qui se révèlent normaux avec deux pics acidophiliques : 68 % au 14e jour et 58 % au 22e jour avec une chute à 2-20 % au moment des règles.

En résumé

Malade de 32 ans en état de mal épileptique. Les crises ont débuté vers l'âge de 14 ans et étaient rythmées par les règles. Le Solantyl et le Gardénal sont sans effet. Pour agir rapidement on institue un traitement au Frenantol injectable qui arrête complètement les crises. Mais le bilan montre que cette malade est une hypo-hormonale globale.

On arrête immédiatement le Frénantol et on le remplace par la stimuline hypophysaire (gonadotrophine sérique), le Synergon, et un traitement anti-épileptique léger. Depuis la malade n'a eu aucune crise nerveuse et le bilan hormonal est normal.

*
**

Dans ce deuxième groupe, sont réunies huit observations pour lesquelles ne nous pouvons donner le résultat thérapeutique.

Mais il est intéressant de les rapporter pour augmenter le nombre de cas de syndrome dit hyperfolliculinique. Bien que moins démonstratives que les précédentes, elles ont cependant retenu notre attention pour ce travail, car elles nous paraissent illustrer le tableau clinique.

DEUXIEME GROUPE :

OBSERVATION N° 8

M^me^ E..., Esther, 45 ans, secrétaire, vient en octobre 1954 pour syndrome prémenstruel important, pertes blanches et syndrome intermenstruel. Elle a eu ses premières règles à 13 ans, tous les quinze jours, peu abondantes, pendant deux mois. Puis les cycles se stabilisent à vingt-cinq jours sans signes particuliers. A 19 ans, elle a les oreillons qui marquent le début des troubles constitués ainsi :

— De 20 à 30 ans, la malade note 4 ou 5 jours avant les règles l'apparition de pertes blanches, de douleurs du bas-ventre à type de torsion, de piqûres, irradiant vers les reins, les jambes, accompagnées de migraine, d'une sensation subjective de « dislocation des articulations », jambes lourdes, de fatigue générale. Ces douleurs sont d'autant plus fortes que les règles sont plus abondantes. Les menstruations sont suivies pendant dix jours environ de pertes blanches séreuses, filantes, et vers le 12^e^ jour, de quelques filets de sang. Tous ces troubles disparaissent du 14^e^ au 21^e^ jour, où la malade ressent un état d'euphorie, puis le cycle recommence.

Dès cette période, la malade signale de la tachycardie, de l'insomnie, une nervosité très marquée. Elle a été plâtrée à 20 ans pour scoliose vertébrale et décalcification.

— De 32 à 37 ans, à ces signes s'ajoutent de très légères hémoptysies (salive avec filets de sang rose) survenant trois ou quatre jours avant les règles, ou bien des épistaxis. Une radiographie pulmonaire ne montre aucune image suspecte.

— De 37 à 41 ans, l'état général est meilleur.

A 41 ans, son médecin lui ordonne du Cycladiène, mais après l'absorption de deux ou trois comprimés, il y apparition de bouffées de chaleur, une sensation de gonflement, de ballonnement général.

L'Acéto-Stérandryl pendant six mois (les doses ne peuvent être précisées) diminue quelque temps les troubles, puis ils reprennent malgré le traitement. Ont été successivement essayés : la Percutacrine androgénique, le Sténandiol n'est pas supporté, l'Adrénoxyl donne une légère amélioration, la Triœstrine est très mal tolérée.

A l'examen, c'est une femme maigre, nerveuse, présentant des plaques rouges sur le visage. Elle signale de la constipation, les seins sont très atrophiés, la vulve est normalement développée. Au spéculum, on voit un col

de nullipare, rose, prenant fortement le Schiller, au 10e jour du cycle. Le test d'Herschberg pratiqué au 8e jour est positif et la température de base montre un décalage au 11e jour. Le M.B. est à + 2 %. L'I.A. des frottis vaginaux est à 10-30 % avec un seul clocher à 70-75 % du 15e au 18e jour d'un cycle de 28 jours. La B C.H. au 11e jour montre des glandes peu nombreuses en tubes droits ou légèrement onduleux, à lumière étroite mais parfois des réduplications épithéliales. Le chorion est abondant, assez œdématié avec des exsudats hématiques. Donc une muqueuse en phase de prolifération avec une discrète hyperfolliculinie.

Au 25e jour, la muqueuse est à un stade sécrétoire incomplet, certaines glandes sont restées du type folliculinique, on ne note pas de signes d'hyperfolliculinie.

L'E.E.G. montre une dysrythmie lente avec bouffées de rythmes rapides, activité diencéphalique, il est du type endocrinien I.

Les dosages hormonaux donnent par 24 heures les résultats suivants :

Au 16e jour : Phénols stéroïdes, 36 γ 9. - Folliculine, 25 γ 25. 17 C.S. 3 mgr 90 - P.G., 1 mgr 15 ; G.B.S., 13, 15 mgr 46.

Au 25e jour, P.G., 1,13 mgr ; G.B.S., 13, 23 mgr 98.

La radiographie de la selle turcique est normale.

Après ces examens, on conclut à un stade folliculinique persistant avec transformation sécrétoire incomplète. On tente la désensibilisation au Gynœstryl que la malade ne continue pas au-delà du 2e jour, car apparaissent une anorexie, de la constipation, une douleur vertébrale à type de torsion, de la nervosité. Son médecin lui ordonne de l'Acétostérandryl en fin de cycle. Après ce traitement la malade constate la disparition du syndrome intermenstruel, des épistaxis, des hémoptysies, mais les pertes blanches et le syndrome prémenstruel persistent (tremblement, tachycardie, bouffées de chaleur, impossibilité de fixer l'attention, vertiges, brûlures d'estomac, douleurs dans les jambes). En vue d'obtenir un meilleur résultat, on décide l'implantation de 600 mgr de testostérone qui donne une amélioration du tracé E.E.G. Sur le plan clinique, on ne note pas de changement : 3 comprimés s'éliminent spontanément, les autres entretenant une suppuration, on procède à leur extraction.

Résumé

Malade de 45 ans présentant un syndrome prémenstruel important, des pertes blanches et un syndrome intermenstruel. Ces troubles sont apparus peu à peu depuis l'âge de 20 ans à la suite des oreillons. L'administration d'œstrogènes augmente les troubles, l'hormone mâle donne une amélioration passagère. Les examens pratiqués dans le service font conclure à un stade folliculinique prolongé avec déficience progestative.

OBSERVATION N° 9

M^me^ M... G... Irène, âgée de 30 ans, nous est adressée en novembre 1953 par le service de dermatologie où elle était allée consulter pour acné rosacé prémenstruel.

Le début remonte à 3 ans, au cours de sa dernière grossesse, durant laquelle est apparu un acné rosacé permanent. Le retour de couches est normal ; les troubles acnéiques persistent et s'accentuent après les repas. Ces crises acnéiques augmentent régulièrement huit jours avant les règles dont l'apparition amène un soulagement.

Le 26^e^ jour, le T.V. révèle un état normal. L'examen au spéculum montre quelques pertes et un prélèvement cervical met en évidence des cocci gram + du type entérocoques d'abondance moyenne. On pratique divers examens dont : l'intradermo-test à la folliculine est négatif. La B.C.H. montre la présence de glycogène dans les glandes qui présentent des clarifications basales, le chorion est très dissocié par un œdème coagulable ; la muqueuse est du type sécrétoire imparfait avec hypo-progestéronémie marquée pour le 26^e^ jour du cycle. La température de base n'a pas été prise par la malade. L'I.A. des frottis vaginaux est en plateau à 60-80 % du 8^e^ au 31^e^ jour (pour un cycle de 32 jours). Les règles surviennent le 32^e^ jour, avec les caractères habituels. On conclut d'après ces examens à une hyperfolliculinie relative car les frottis sont élevés durant tout le cycle avec déficience de progestérone (l'ovulation serait absente ou retardée). On ordonne de la vit. E-Progestérone en injection les 15^e^, 18^e^, 21^e^, 24^e^, 27^e^ jours du cycle, pendant trois mois.

La malade est convoquée pour le 27^e^ jour du cycle, en vue de faire une B.C.H. et un nouveau test d'Herschberg, mais elle ne s'est pas présentée.

En résumé

Malade de 30 ans présentant depuis trois ans un acné rosacé du visage apparu pendant une grossesse, à caractère permanent et à recrudescence prémenstruelle. L'intra-dermo-test à la folliculine est négatif. Les frottis vaginaux sont hyperœstrogéniques en plateau et la B.C.H. montre une hypo-progestéronémie marquée. On ordonne un traitement substitutif de vit. E.-Progestérone en injections.

OBSERVATION N° 10

M^me^ R... Cécile, 30 ans, assistante sociale, nous est adressée par son médecin, en septembre 1952, pour ménorragies, syndrome prémenstruel, tendance à l'obésité.

Ces troubles ont débuté, il y a sept ans, à l'âge de 23 ans, par une ovarite ourlienne. Les règles suivantes ont un retard de dix jours environ, puis les cycles se sont progressivement allongés à 48 jours avec un syndrome prémenstruel : migraines, douleurs du bas-ventre et de la région lombaire. Ces troubles sont allés en augmentant et depuis deux mois se sont ajoutés un herpès génital et buccal sept jours avant les règles, des nausées, des bouffées de chaleur deux à trois jours avant les règles et un syndrome ovulatoire vers les 16^e^-18^e^ jours : douleurs du bas-ventre, des seins).

Les règles ont gardé une durée normale de cinq jours, mais sont devenues douloureuses, plus abondantes, avec des caillots.

La malade signale des pertes blanches abondantes, aqueuses, avec irritation vulvaire et un peu de cystite (colibacillurie en 1950, à 28 ans). Après les oreillons, son poids est brusquement passé de 42 kgs à 74 kgs, elle mesure 1 m. 58.

Dans ses antécédents, on trouve : une coqueluche suivie de pneumonie et de pleurésie purulente opérée à 4 ans ; une primo-infection banale à 22 ans ; à 23 ans, les oreillons et l'ovarite.

A l'examen, c'est une malade bréviligne (1 m. 58), dont l'adiposité (59 kgs 800) est surtout marquée aux hanches et au dos. On note une pilosité de la lèvre supérieure et de la face interne des cuisses. Les seins sont volumineux, flasques, avec une pilosité péri-aréolaire. La vulve est étroite, les petites lèvres succulentes.

Divers traitements et examens ont été faits : à Toulouse, la malade a reçu 1 gr. 50 d'extrait thyroïdien par périodes de 14 jours, avec arrêt de dix jours, et ceci pendant deux ou trois mois. Le poids est resté stationnaire. Le Cycladiène est mal toléré ; le Stérandryl 25 est arrêté à cause de l'irritabilité ; le Lutogyl 10 dont la dose est inconnue donne peu de résultats.

En 1952, à Montpellier : le M.B. est à — 2 ; l'examen du fond d'œil est normal ; la B.C.H. au 20^e^ jour montre une hyperfolliculinie ; les G.B.S. sont à 8 mgr. par 24 heures ; les 17 C S. à 6 mgr ; les phénols stéroïdes au 15^e^ jour à 385 γ ; au 18^e^ jour, à 325 γ ; les 11 O.S. sont à 1 mgr 60 au 15^e^ jour.

Nous ignorons les chiffres normaux des méthodes employées, seule la B.C.H. au 20^e^ jour peut être retenue, tout en faisant une réserve sur la valeur de cette hyperfolliculinie : vraie ou relative par insuffisance de progestérone. On essaie une nouvelle fois le Stérandryl qui est de nouveau mal supporté. La percutacrine androgéno-lutéinique pendant trois mois (40

gouttes par jour le premier mois, 20 gouttes ensuite), complétée par un régime alimentaire et un traitement général (Glutaminol, vit B12, Benerva) donne un amaigrissement et une amélioration momentanée : cycles de 29-30 jours, règles moins douloureuses, mais toujours hémorragiques, le syndrome prémenstruel persiste.

A l'examen, en septembre 1952, l'utérus est normal, le col est mou, l'ovaire droit est perceptible à bout de doigt, non douloureux, la glaire cervicale est très abondante. Les frottis vaginaux sont normaux avec un pic à 65 % au 16e jour. La température de base montre un décalage aux 16e, 17e jours.

Les dosages hormonaux donnent les résultats suivants :

17 C.S. : 16 mgr (13e jour) — 10 mgr 5 (18e jour).

Au 13e jour : G.B.S. 13,56 mgr (N=23-40).

P.G. : 1,7 mgr.

P.R.L. : 1 mgr.

La B.C.H. au 17e jour montre une muqueuse au stade folliculinique intermédiaire. Au 23e jour, une muqueuse n'ayant pas évolué de façon normale, dont l'aspect rappelle un stade folliculinique prolongé. Bien que les frottis vaginaux soient normaux du point de vue œstrogénique, les dosages révèlent un chiffre élevé des 17 C.S. et des G.B.S. 13, les corps progestoïdes par contre sont bas. Nous référant à ces résultats et aux données des traitements antérieurs, nous concluons à une hypersécrétion d'A.C.T.H. et à un hypofonctionnement lutéinique par suite d'insuffisance du corps progestatif ; il ne s'agit donc pas ici d'hyperfolliculinie. Nous ordonnons un traitement de percutacrine lutéinique, 10 gouttes deux fois par jour du 18e au 26e jour du cycle, associée au Frenantol à la dose de quatre comprimés à 0,25, du 6e au 14e jour du cycle. Malheureusement, cette malade n'a pas été revue.

Résumé

Malade de 30 ans venant nous consulter pour ménorragies, syndrome prémenstruel, tendance à l'obésité. Ces troubles se sont constitués peu à peu dès l'âge de 23 ans, à la suite d'une ovarite ourlienne. Le Stérandryl a été mal supporté ; la percutacrine androgéno-lutéinique a donné quelques résultats. Les divers examens pratiqués dans le service montrent un hyperfonctionnement surrénalien et une déficience du corps jaune. On institue un traitement de Frénantol et de percutacrine lutéinique.

OBSERVATION N° 11

M^lle D... Monique, 17 ans, est adressée au service de neurologie pour céphalées phychogènes et comitialité. L'E.E.G. est du type endocrinien et cette jeune fille nous est adressée pour un bilan hormonal.

Depuis un an, la malade se plaint de céphalées avec sensation de tête lourde, d'asthénie intense, de pertes de connaissance. Ces crises débutent par une céphalée avec impression de grande fatigue comme si « les jambes ne pouvaient plus la porter », puis suit la perte de conscience sans morsure de la langue ni émission d'urine. Ces crises se produisent sans rapport net avec la date des règles, mais il existe un syndrome prémenstruel : grosse fatigue, ballonnement abdominal, seins tendus et douloureux, céphalées plus marquées, œdème des membres inférieurs. Il n'existe pas de syndrome ovulatoire.

Nous sommes en présence d'une jeune fille floride, bien développée, dont les caractères sexuels secondaires sont bien accusés. Les chevilles sont rouges, cyanosées. L'examen au speculum montre une leucorrhée suspecte avec des germes très abondants, surtout des entérocoques.

La température de base est monophasique élevée (mais nous ne pouvons en tenir compte, car elle a été prise pendant l'évolution d'un abcès de la fesse). Les frottis vaginaux ont un pic œstrogénique à 65 % au 2^e jour des règles et une ascension à 50-70 % du 19^e au 27^e jour ; durant le reste du cycle, l'I.A. est très bas à 5-10 %. La B.C.H. au 23^e jour ramène de volumineux fragments à aspect de phase folliculinique prolongée avec vraisemblablement hyperfolliculinie modérée, de très discrets phénomènes de sécrétion, insuffisance progestative à peu près complète, avec hyperfolliculinie. Les dosages donnent les résultats suivants :

Phénols stéroïdes au 16^e jour : 35 γ.
Folliculine : 8 γ.
G.B.S. 13 au 25^e jour : 9 mgr 4.
P.G. : moins d'1 mgr.
17 C.S. : 7 mgr.

Bien que les dosages hormonaux donnent tous des chiffres bas, faisant de cette jeune fille une hypo-hormonale globale, nous préférons nous en rapporter à son aspect clinique et à la biopsie cyto-hormonale qui révèlent une imprégnation œstrogénique suffisante, correspondant aux variations acidophiliques des frottis vaginaux. Nous relevons l'hypo-progestéronémie marquée due sans doute à l'absence d'ovulation et nous essayons de provoquer cette dernière par la gonadotrophine chorionique à 1000 U.I. les 8^e, 10^e, 12^e, 14^e, 16^e jours, en associant la progestérone à faible dose dans la deuxième partie du cycle.

Résumé

Jeune fille de 17 ans présentant une comitialité de type endocrinien et un syndrome prémenstruel. Les dosages hormonaux donnent des chiffres d'œstroïdes et de lutéoïdes bas, alors que l'aspect clinique témoigne d'une imprégnation folliculinique suffisante. Les frottis œstrogéniques sont à peu près normaux, la B.C.H. montre une insuffisance de phénomènes sécrétoires. On conclut à une absence d'ovulation que l'on essaie de provoquer par la gonadotrophine chorionique complétée par la progestérone.

OBSERVATION N° 12

M^lle G... Suzanne, âgée de 16 ans, est adressée à notre consultation au mois d'avril 1954 pour crises comitiales en rapport avec le cycle menstruel.

Le début se situe en novembre 1953, après une frayeur (aux dires de la malade) au moment de ses règles. Le lendemain surviennent les règles et une perte de connaissance (pas de morsure de la langue, pas d'émission d'urine). Depuis cette période, la malade a des douleurs du bas-ventre huit jours environ avant les règles, et des crises nerveuses identiques à cette première deux jours avant ou après les règles. Les cycles antérieurement de 30 jours se sont allongés à 35-40 jours. L'E.E.G. a des rythmes mélangés, il est du type endocrinien I avec expression de prédominance diencéphalo temporale. La température est monophasique. L'I.A. des frottis vaginaux est en plateau à 5-25 % durant tout le cycle. Au 14^e jour, les phénols stéroïdes sont à 84 γ, la folliculine à 45 γ 6 par 24 heures. Au 23^e jour, les G.B.S. 13 sont à 7 mgr 47. La B.C.H. au 23^e jour ramène un gros fragment de muqueuse, avec de nombreuses glandes festonnées et à lumière large ; on note une réduplication épithéliale et un épithélium pseudo-stratifié, le glycogène est en petite quantité. Les signes d'hyperfolliculinie sont très importants et ne sont pas compensés par la progestérone (mitoses).

Chez cette malade, nous observons une discordance entre l'hyperœstrogénie des dosages et de la muqueuse utérine et l'I.A. bas des frottis vaginaux : il s'agit probablement d'une colpose de réceptivité. Nous concluons à une hypolutéinie par absence d'ovulation (pas de phénomènes sécrétoires, pas de décalage de la température basale), que nous essayons de provoquer par la gonadotrophine chorionique à 5.000 U.I. les 10^e et 14^e jours, avec injection de 100 mgr de progestérone géno-cristaux le 20^e jour, pendant trois mois.

Résumé

Malade de 16 ans présentant des crises comitiales en rapport avec le cycle menstruel. Les dosages hormonaux et la biopsie de l'endomètre révèlent une hyperfolliculinie sans progestéronémie. Les frottis vaginaux sont atrophiques durant tout le cycle faisant conclure à une colpose de réceptivité. On essaie de provoquer l'ovulation par la gonadotrophine chorionique et la progestérone substitutive pour rétablir l'équilibre hormonal.

OBSERVATION N° 13

Mlle D... Nicole, âgée de 17 ans, nous est adressée en septembre 1954 pour comitialité fruste (bilan hormonal).

Depuis deux ans, la malade se plaint de maux de tête très forts, survenant surtout le soir, et la nuit elle est réveillée par des cauchemars. Depuis le mois de juin, elle a eu deux ou trois crises comitiales très frustes huit jours environ avant les règles. Ces crises débutent par un très fort mal de tête, une fatigue l'obligeant à s'asseoir, puis des contractions cloniques de la mâchoire, morsure de la langue, légère incontinence d'urine.

Les règles apparues à 13 ans sont régulières, non douloureuses. L'E.E.G. révèle une immaturité neuronique camouflée par des caractères témoignant d'une perturbation neuronale. Type endocrinien I. La prédominance diencéphalique est extrêmement marquée.

La température de base est monophasique ; les frottis vaginaux sont normaux ; les dosages donnent au 16e jour :

Phénols-stéroïdes, 140 γ par 24 heures ; folliculine, 93 γ.

Au 26e jour :

G.B.S. 13, 25 mgr 75 ; P.G. 0,50 mgr ; 17 C.S., 12 mgr.

La B.C.H. pratiquée au 25e jour montre une muqueuse en phase sécrétoire confirmée, d'image sensiblement normale au 25e jour, bien que les phénomènes de sécrétion ne semblent pas « florides ». On ne note pas d'hyperfolliculinie.

On ordonne comme traitement de la progestérone pour suppléer à la légère déficience et pour permettre d'utiliser la folliculine, un peu d'hormone chorionique pour stimuler la sécrétion du corps jaune, de l'acide glutamique pour augmenter le pouvoir récepteur des muqueuses, et du Gardénal à dose très légère, avec du Gluconate de calcium et du Phénobarbital.

Résumé

Jeune fille de 17 ans présentant une comitialité fruste. L'E.E. G. est du type endocrinien I. Les frottis vaginaux sont normaux, tous les dosages hormonaux ont des chiffres élevés, seuls les P.G. sont très faibles, bien que la B.C.H. au 25e jour se révèle quasi normale. On ordonne un traitement complet avec : gardénal, gluconate de calcium, phénobarbital, acide glutamique, hormone chorionique et progestérone.

OBSERVATION N° 14

Mme F... C.., Jeanine, de 25 ans, est venue pour bilan endocrinien, en septembre 1954.

Depuis l'âge de 15 ans, la malade a des crises nerveuses, sans amnésie : ces crises se sont accentuées depuis son mariage. Avec ses premières règles sont apparues des crampes, des convulsions dans le pied gauche qui reste ensuite inerte pendant quelques minutes.

Il y a deux ans environ, après son mariage, la malade a eu une crise convulsive avec perte de connaissance, morsure de la langue, sans incontinence d'urine et avec conservation des souvenirs. Son médecin a institué un traitement à l'Alepsal, remplacé ensuite par du Gardénal, du Bellergal, de l'Epiclase, du Solantyl, sans cessation des crises. L'aura est à type de crampes dans le pied gauche.

Il semble que la première crise ait coïncidé avec les premiers rapports sexuels. Enceinte cinq mois après le mariage, la malade a eu deux crises pendant la grossesse. Depuis, les règles sont très peu abondantes (un jour), avec allongement important du cycle (35 jours), elles sont précédées pendant 2-3 jours de mastopathie.

L'E.E.G. a une dysrythmie de type mixte rapide et lent avec paroxysmes de type rythmique à 6/sec. avec perturbation de l'activité α. Les anomalies E.G. accentuées par l'hyperpnée et la stimulation lumineuse prédominent dans les dérivations pouvant rendre compte de l'activité du diencéphale et des parties profondes du lobe temporal. Type endocrinien I.

La température montre un décalage au 31e jour, pour un cycle de 42 jours, et au 16e jour pour un cycle de 34 jours. Les frottis vaginaux ont un I.A. bas avec un pic à 40 % au 9e jour, et à 45 % au 18e jour. Au 17e jour les phénols-stéroïdes sont à 26 γ 7, la folliculine à 13 γ 3, les 17 C.S. à 13 mgr 2. Au 32e jour, les G.B.S. 13 sont à 6 mgr 44, les P.G. moins de 1 mgr.

Au 33e jour, la muqueuse utérine est à un stade sécrétoire mais indiquant d'une part une ovulation retardée, d'autre part une action très relative de la progestérone.

On s'attache surtout à corriger la déficience lutéinique en ordonnant la gonadotrophine chorionique 1500 U.I. les 10e, 13e, 16e jours, associée à la progestérone à faible dose.

Résumé

Malade de 25 ans présentant des crises nerveuses dont le nombre a augmenté depuis le mariage. Les dosages montrent une hypo-œstrogénie et une hypo-lutéinie, seuls les 17 C.S. sont un peu élevés. L'E.E.G. est du type endocrinien I. A la B.C.H. l'action sécrétoire est très faible.

On ordonne la gonadotrophine chorionique pour provoquer l'ovulation qui est tardive, et on complète son action par de faibles doses de progestérone.

OBSERVATION N° 15

Mlle R..., 17 ans, chez laquelle on ne relève aucun élément précis dans les antécédents, vient à notre consultation en juin 1954 :

Après une impression de fatigue extrême, elle est tombée et a perdu connaissance. Elle se réveille une heure après, n'ayant aucun souvenir de ce qui s'est passé ; à ce moment-là, elle se plaint de céphalée intense qui persistera environ 12 heures, mais qui s'atténuera. Pendant la crise, il y avait eu vraisemblablement énurésie et morsure de la lèvre inférieure. La phase convulsive a été intense et longue et étendue à tout le corps. Pendant ce temps, une moitié du visage était bouffie et violacée.

L'examen neurologique n'a mis en évidence aucun déficit moteur, aucun trouble de la sensibilité, aucun signe méningé.

L'E.E.G. pratiqué montre une activité fondamentale particulière du type endocrino-métabolique avec pointes diphasiques erratiques et rythmes mélangés rapides, moyens et lents, bien mis en évidence par la S.L.I. avec prédominance basale et prédominance d'activité lente. Donc, on a pu mettre en évidence le type spécial endocrino-métabolique et l'on demande un examen hormonal complet.

Cette jeune fille a eu ses premières règles à 13 ans. Le cycle est irrégulier ; les règles sont douloureuses et très variables en durée (2 à 8 jours).

Elle nous dit être d'un caractère irritable, vite contrariée. Son sommeil est normal, mais difficile à trouver. Elle est morphologiquement normale, la pilosité est un peu accusée, surtout aux membres inférieurs.

La température de base montre un léger décalage au 20e jour au moment d'un clocher acidophilique des frottis vaginaux à 60 %.

Au 13e jour, les phénols-stéroïdes sont à 15 γ 10 ; la folliculine à 11 γ 1.

Au 26e jour : les P.G. sont inférieurs à 1 mgr ; les G.B.S. 13 sont à 19 mgr 23 ; les 17 C.S. à 4 mgr.

La B.C.H. pratiquée au 26e jour montre une muqueuse en phase sécrétoire, mais incomplète et en retard pour cette période du cycle. Discrète hyperfolliculinie de la première période du cycle ne persistant pas actuellement (absence de mitose). Déséquilibre folliculino-lutéinique avec insuffisance progestative.

Nous pensons donc que cette malade est une hypo-hormonale, et nous instituons un traitement complet : Hexanœstrol, 1 mgr du 5e au 20e jour, pour stimuler l'hypophyse, de la Gonadotrophine sérique Roussel à 400 U.I. les 8e, 10e, 12e jours, de la Gonadotrophine chorionique à 500 U.I. les 14e, 16e, 18e et 20e jours, avec du Lutogyl, 25 mgr, aux 22e, 24e, 26e jours. Comme traitement général, nous lui ordonnons du Glutaminol B 6 amphétaminé, plus un comprimé d'Orténal le soir et trois comprimés de Solantyl par jour.

Résumé

Jeune fille de 17 ans, adressée à notre consultation pour bilan endocrinien après une crise comitiale. Les examens hormonaux montrent que cette malade est une hypo-hormonale globale. On ordonne un traitement de stimulation hypophysaire et de substitution, et un traitement nerveux de Glutaminol, Orténal et Solantyl.

CHAPITRE IV

FORMES CLINIQUES

Les formes cliniques de l'hyperfolliculinie sont très nombreuses car le tableau n'est pratiquement jamais complet ; quelques symptômes, en général 2 ou 3, 6 ou 7 au maximum s'associent, variant leurs manifestations suivant les malades, d'après leur étiologie et le terrain sur lequel ils évoluent.

L'étude morphologique, la clinique, les examens de laboratoire donnent des résultats variables pour chaque cas et parfois apparemment contradictoires : le signe principal de l'hyper-folliculinie que l'on devrait trouver de façon constante fait lui-même défaut dans de nombreuses observations. L'interprétation de ces syndromes complexes repose sur l'étude étiologique de certaines observations privilégiées, où on peut arriver à faire le diagnostic de dysrégulation glandulaire.

Ainsi se trouvent réalisés une série de « syndromes hyperfolliculiniques », bien étudiés par PERRAULT et KLOTZ auxquels nous ferons de larges emprunts pour l'exposé de ce chapitre. Trois grands groupes peuvent être isolés :

A. — LES SYNDROMES HYPERFOLLICULINIQUES PAR DYSREGULATION HYPOTHALAMIQUE

Cette dysrégulation est primitive ou secondaire, isolée ou associée à d'autres troubles glandulaires. Différents syndromes peuvent être étudiés :

1° Syndrome d'hyperfonctionnement hypothalamique

réalisant un hyperfonctiennement hypophysaire qui augmente l'activité ovarienne. Aux symptômes traduisant l'atteinte cérébrale : *insomnie, troubles de la soif,* troubles de la glycorégulation, polyurie, troubles thermiques, sont associés les *troubles hyperfolliculiniques sur les récepteurs* : pigmentation de l'aréole du mamelon, gros utérus, troubles des règles, congestion des seins, congestion pelvienne.

La congestion des divers organes vient aggraver cette séméiologie :

Appareil digestif : diarrhée, dyspepsies gastro-intestinales, hémorroïdes, hématémèses, syndrome hépato-ovarien, coliques hépatiques.

Appareil cardio-vasculaire : érythème, épistaxis, hémoptysies.

Appareil urinaire : pollakiurie, dysurie.

Corps thyroïde : Augmentation du M.B., tachycardie, palpitations, irritabilité, nervosité.

Système nerveux : céphalées, somnolence, syncopes.

Puis, pour SEGUY, sclérose de défense responsable de la stérilité, otosclérose, fibrome, adhérences.

L'hypophyse stimulée par l'hypothalamus augmente sa sécrétion de F.S.H. qui, lorsqu'elle n'est pas contre-balancée par une production suffisante d'œstrogènes cause l'impression désagréable des bouffées de chaleur, et cela moins par sa valeur absolue que par son taux irrégulier soumis à des variations excessives.

Ce sont les hyperfolliculinies de la ménopause mais que l'on rencontre aussi chez la femme jeune.

Le lobe postérieur n'est pas toujours étranger à cet hyperfonctionnement et répond en augmentant *l'hormone ocytocique* et *l'hormone antidiurétique* d'où résultent sans doute la laxité ligamentaire, les douleurs vertébrales, les troubles du péristaltisme intestinal, la rétention hydrique.

Au niveau de l'appareil génital, la congestion donnant un gros ovaire réalise avec les autres troubles le *syndrome des trois carrefours :* atteinte ovarienne, vésiculaire, appendiculaire au cours du *syndrome inter ou prémenstruel.*

Les frottis vaginaux ont un I.A. élevé, la température est monophasique s'il n'y a pas action progestative, le pH vaginal est acide, les dosages urinaires traduisent une augmentation de F.S.H. et des œstrogènes, la muqueuse de l'endomètre est hyperplasique et son chorion œdémateux.

2° Syndrome hyperfolliculo-stimulinique sans hyperfolliculinie

L'ovaire ne répond pas à la stimulation de F.S.H. et réalise le tableau de l'hyperfonctionnement hypophysaire avec bouffées de chaleur (F.S.H. élevée) et si le trouble retentit sur les noyaux hypothalamiques, on observe des troubles de la soif, de la faim, du nervosisme, des troubles des métabolismes. L'hyperfolliculinie peut s'ajouter, par des signes plus ou moins manifestes, mais est dominée par les troubles hypophysaires qui restent au premier plan.

3° Syndrome hyperfolliculinique avec activité ovarienne isolée

Il donne des tableaux cliniques que nous avons qualifiés au début d'hyperfolliculinie vraie ; de même que le précédent, il peut se compléter de signes hypophysaires ou hypothalamiques mineurs. Les troubles digestifs, thyroïdiens, cardiaques, génitaux, caractéristiques de l'hyperfolliculinie dominent, avec en général, un taux de F.S.H. normal.

Dus à l'O.S.K., à des lésions ovariennes infectieuses ou cicatricielles, ces états traduisent un « emballement » de la fonction folliculaire qui évolue pour son propre compte, indépendante de la régulation centrale encore normale ou perturbée.

4° Syndromes hyperfolliculiniques relatifs

Ils constituent la majorité des formes cliniques. Si la sécrétion hypophysaire de F.S.H. est normale, le taux de folliculine est très variable : augmenté, diminué ou normal, et il est difficile d'attribuer à ces troubles une étiologie définie. Diverses causes entrent en jeu : l'absence d'ovulation, la transformation lutéinique parfois incomplète, l'hypo-fonctionnement surrénalien, d'où une déficience de progestérone ou d'androgènes ne pouvant compenser l'action œstrogène normale, excessive ou prolongée. Les signes de déficience du corps jaune sont décelables, mais il est beaucoup plus difficile d'en chercher leur cause : il est actuellement impossible d'évaluer la sécrétion de L.H. et L.T. et l'on se borne à des hypothèses et des tâtonnements.

B. — SYNDROMES HYPERFOLLICULINIQUES PAR TROUBLES DES METABOLISMES INTERMEDIAIRES

L'hyperfolliculinie clinique peut résulter de la dégradation insuffisante de l'œstradiol dont le métabolisme serait arrêté avant sa désintégration complète, d'où les dosages faibles. Ces corps chimiques intermédiaires agiraient sur les récepteurs. Le trouble peut être hépatique ou excrétoire au niveau du rein laissant filtrer certaines substances et en retenant certaines autres. Mais le rôle du seuil rénal dans l'élimination des œstrogènes n'est pas démontré.

C. — HYPERFOLLICULINIE PAR TROUBLES DES RECEPTEURS

Ceux-ci peuvent réagir de façon anormale, soit par trouble de vaso-dilatation, soit par trouble des terminaisons nerveuses,

réagissant à des doses infra-normales d'hormones jusqu'à être allergiques aux œstrogènes. La conséquence est le prurit, l'urticaire, l'asthme, les œdèmes de QUINCKE. Marcel PERRAULT classe ces syndromes hyperfolliculiniques relatifs avec F.S.H. normal dans les syndromes par dérèglement hypothalamique puisque avec des troubles périphériques même importants, les centres supérieurs sont incapables de diminuer l'activité des récepteurs responsables de ces troubles.

Nous ne pensons pas qu'il faille incriminer ici une perturbation hypophysaire ou hypothalamique : si le fonctionnement central est normal, ces centres sont hors de cause et le trouble est primitivement périphérique au niveau des organes et les résultats d'HERSCHBERG par désensibilisation ont certainement été obtenus dans des cas analogues.

D'un point de vue plus général, faisant participer le système neuro-végétatif à cet ensemble de troubles, BRETECHE distingue deux formes :

1° *Forme congestive hypervagale des sanguines,* avec céphalées, congestion des seins et générale, rétention d'eau, hypoglycémie, où dominent : l'hypothyroïdie, l'hypopituitarisme, l'hypercorticisme surrénal.

2° *Forme sympathicotonique des nerveuses* avec éréthisme cardio-vasculaire, constipation, d'où collibacillose et stérilité, où dominent : l'hyperthyroïdie, l'hyperpituitarisme, l'hyperfonctionnement médullo-surrénal.

En résumé, quel que soit le syndrome auquel appartient l'hyperfolliculinie que l'on étudie, un seul examen n'a qu'une faible valeur par lui seul, il ne prend toute sa valeur que lorsqu'il fait partie d'un groupe d'explorations formant un tout parfois difficile à faire concorder, mais qu'il est indispensable de confronter pour en tirer une conclusion pathogénique.

CHAPITRE V

PATHOGÉNIE

Le syndrome d'hyperfolliculinie est la plus fréquente des affections endocrines. Les auteurs américains estiment qu'il atteint 80 % des femmes en période de vie génitale active. Mais si tous les auteurs reconnaissent son existence et sa fréquence, bien peu s'accordent à lui donner une étiologie définie et commune à tous les cas : pour GILBERT-DREYFUS, ce sont des « phénomènes liés aux propriétés physiologiques et pharmacodynamiques des substances œstrogènes ».

Pour ALBEAUX-FERNET et WALLET, un déséquilibre complexe entre gonado-stimulines hypophysaires, folliculine, progestérone, somatotrophine, hormone ocytocique et sympathique terminal, HERSCHBERG y voit dans un grand nombre de cas une hypersensibilité aux œstrogènes et les théories nerveuses ou neuro-psychiques peuvent expliquer de nombreuses observations. Nous allons discuter ces diverses pathogénies :

A. — L'EXCES DE FOLLICULINE

L'excès de folliculine ou d'hormones œstrogènes a été la première cause attribuée à ces troubles lorsque GILBERT-DREYFUS a mis l'accent sur certaines aménorrhées traitées par des œstrogènes et qui, loin de guérir, étaient aggravées. Il a été le premier

à séparer les aménorrhées hyper-hormonales du groupe que l'on supposait jusqu'alors unique des aménorrhées hypo-hormonales. Ainsi a été isolé le « syndrome hyperfolliculinique » que l'on a voulu expliquer par une augmentation d'hormones œstrogènes, car :

— il est spécial à la femme,

— rythmé par le cycle des règles pendant la vie génitale,

— cédant à la thérapeutique par la testostérone et la progestérone, augmenté par la folliculine.

Expérimentalement, l'hyperfolliculinie provoque :

— l'augmentation du volume des seins,

— la pigmentation de l'aréole du mamelon,

— le développement du tractus génital de la femme,

et l'on a rapproché ces troubles de la sensation de ballonnement et de tension des seins. Mais il a été démontré que les œstrogènes ne sont ni nécessaires ni suffisants à la croissance de la mamelle. De plus, chez l'animal hypophysectomisé, les œstrogènes à doses fortes sont sans effet et GARDNER a montré que l'œstrogénothérapie à doses élevées en inhibant l'hypophyse aboutit à l'atrophie des seins. Mais ces troubles du syndrome hyperfolliculinique sont dus plutôt à une congestion ou à une rétention hydrique, propriété qu'il est difficile de mettre en évidence pour la folliculine elle-même.

B. — LES DIVERS ŒSTROGENES ET LES PRODUITS DU METABOLISME

Les œstrogènes auraient une action différente suivant leur formule chimique : ainsi MORICARD a montré que le diéthylstilbœstrol donne surtout l'hyperplasie glandulo-kystique, et le benzoate d'œstradiol surtout des fibromes. Or le métabolisme de la folliculine se fait en présence de progestérone, en donnant œstrone-œstriol et peu de corps oxydés. En l'absence de pro-

gestérone, on aurait des corps oxydés avec peu d'œstrogènes. Ceci est important dans le syndrome prémenstruel puisque l'on a des cycles anovulaires ou alutéaux environ dans 20 % des cas (NETTER). Ce métabolisme fait intervenir l'appareil génital sain et surtout le foie dont le rôle a été mis en évidence par ZONDECK qui a montré que :

a) les œstrogènes en *perfusion* hépatique disparaissent rapidement au cours de la traversée de l'organe.

b) par l'implantation d'ovaire ou de pellets d'œstrogènes dans la rate ou le mésentère, on retrouve ces substances intactes dans la circulation générale ;

c) une lésion hépatique ou des carences vitaminiques (B en particulier) ou en acides aminés (thiamine et riboflavine surtout) diminuent le pouvoir de destruction du foie. Ainsi dans les cirrhoses hépatiques on voit des gynécomasties et des atrophies testiculaires chez l'homme, des métrorragies et des troubles de la pilosité chez la femme.

Ces expériences mettent en évidence l'action du foie sur le métabolisme des œstrogènes et BREMOND fait du syndrome hyperfolliculinique une « dys-stéroïdie » attribuant aux troubles de dégradation des stéroïdes tout le rôle pathogénique. De plus, la folliculine a aussi un rôle sur le fonctionnement hépatique : on trouve, en effet, des troubles vésiculaires ou des insuffisances hépatiques plus prononcées avant les règles, sans doute par congestion de la cellule hépatique qui augmente momentanément son activité puis, par compression des canaux biliaires donne une déficience aboutissant aux troubles du syndrome hépato-ovarien ou cholécysto-ovarien. Cette inhibition de la sécrétion biliaire ou de la mobilité vésiculaire peut provoquer la formation de calculs. Certains font jouer un rôle au taux du cholestérol qui augmente avec l'âge. Quoi qu'il en soit, il y a une amorce de cercle vicieux :

— trouble hépatique donnant une dégradation insuffisante des œstrogènes,

— métabolisme incomplet des œstrogènes provoquant une insuffisance hépatique.

Et les troubles sont progressifs jusqu'à réaliser la « maladie des œstrogènes » (SEGUY).

Mais quel est le trouble à l'origine de cette perturbation ? BRICAIRE et MATHIEU de FOSSEY pensent que jusqu'à 25 ans, le syndrome hyperfolliculinique est d'origine extra-endocrinienne (hépatique, rénale, sensibilité des récepteurs) et au-delà de cet âge, d'origine ovarienne, le foie n'intervenant que pour aggraver les troubles.

Donc, les corps oxydés pour les cycles aprogestatifs ou les produits de dégradation (non parvenus à leur stade ultime de désintégration par suite d'un foie lésé et éliminés plus ou moins complètement par un rein dont le seuil peut varier) seraient responsables, dans un certain nombre de cas, des troubles du syndrome hyperfolliculinique.

C. — ACTION D'HORMONES AUTRES QUE LES ŒSTROGENES

Cependant, nous ne pensons pas que les œstrogènes soient hydratants, et BREMOND donne comme arguments :

a) l'inconstance de l'hydrolipopexie dans les hyperfolliculinies ;

b) l'absence de rétention aqueuse chez les accouchées traitées par les œstrogènes pour diminuer la montée laiteuse ;

c) l'action diurétique des œstrogènes à fortes doses dans les toxémies gravidiques.

NETTER fait aussi remarquer que :

a) cette période prémenstruelle est la période lutéale et « les manifestations de la soi-disant hyperfolliculinie ne surviennent jamais en phase folliculinique ».

b) le maximum des troubles s'observe au moment où s'effondre le taux de folliculine.

On a alors attribué un rôle à l'hormone antidiurétique qui serait augmentée dans les troubles hypothalamiques, et à la D.O.C.A. dont la sécrétion serait accrue par un hyperfonctionnement hypophysaire responsable de l'hyperfonctionnement surrénal. La cortico-surrénale participerait encore à la rétention d'eau par ses phénols-stéroïdes, différents des phénols-stéroïdes ovariens par leur faible pouvoir œstrogène mais leur fort pouvoir métabolique responsables pour JAYLE d'une importante partie des troubles.

D. — LE ROLE DU SYSTEME NEURO-VEGETATIF

1° CHAMPY, COUJARD et DEMAY ont montré en 1950 que certaines substances chimiques peuvent avoir les mêmes effets locaux que la folliculine et la progestérone : le badigeonnage du tractus génital par l'adrénaline ou l'histamine et l'acétylcholine en milieu ésériné provoque chez l'animal castré les mêmes modifications que les hormones spécifiques. De plus, l'acétylcholine produit sur le tractus génital femelle des effets sécrétoires et moteurs, des contractions rythmiques de l'utérus.

Les expériences de REYNOLDS et FORSTER montrent que l'injection d'œstrogènes naturels et synthétiques à des tissus énervés ou transplantés, provoque pendant au moins six heures une action spécifique d'hypersécrétion locale d'acétylcholine au niveau des récepteurs folliculiniques (utérus, vulve, peau, muqueuses : vagin, pharynx...) alors que les organes non récepteurs (rate, muscle strié) ne subissent aucune modification.

Cette hypersécrétion s'accompagne d'une augmentation correspondante et parallèle de cholinestérase sérique représentée surtout par de la pseudo-cholinestérase et non de la cholinestérase vraie. Donc les œstrogènes provoquent une sécrétion

d'acétylcholine, hormone vaso-dilatatrice donnant des phénomènes congestifs locaux, des dystonies des muscles lisses et même de la rétention aqueuse par hypersécrétion d'hormone oligurique hypophysaire, comme l'a montré PICKFORD. HERSCHBERG, en 1950, démontre que des doses élevées de folliculine, d'œstradiol ou de diéthylstilbœstrol donnent chez le cobaye femelle une augmentation importante d'histamine de certains organes (foie, poumon, sang total, sensibles à l'action des œstrogènes) sans variation de la teneur des organes non récepteurs (cerveau, muscles striés), ainsi seraient expliqués les troubles congestifs et vaso-moteurs :

— de la sphère génitale et des seins,

— vésiculaires, hépatiques, gastro-intestinaux, pulmonaires,

— cardiaques et vasculaires,

— rhino-pharyngés,

— thyroïdiens par vaso-dilatation intra-glandulaire mettant en circulation une plus grande quantité d'hormone comme le pense LŒDERER, sans faire intervenir une augmentation de S.T.H.

Les corrélations thyro-ovariennes sont très discutées et les théories les plus diverses sont valables suivant les cas. Nous nous rapportons aux « Maladies des glandes endocrines » de de GENNES qui signale (suivant le degré de dysrégulation de chaque glande), les associations ou antagonismes de leur fonctionnement. De sorte qu'il est difficile de déterminer l'étiologie exacte des troubles thyroïdiens.

De même les troubles allergiques car, s'il y a une décharge d'histamine, il y a aussi, d'après NETTER, une diminution du pouvoir antihistaminique du sérum les jours précédant les règles d'où les troubles d'asthme, urticaire, eczéma, œdème de QUINCKE, etc.

2° L'adrénaline et l'histamine ont été mises en évidence au niveau du sympathique terminal, et l'acétyl-choline au niveau du para-sympathique.

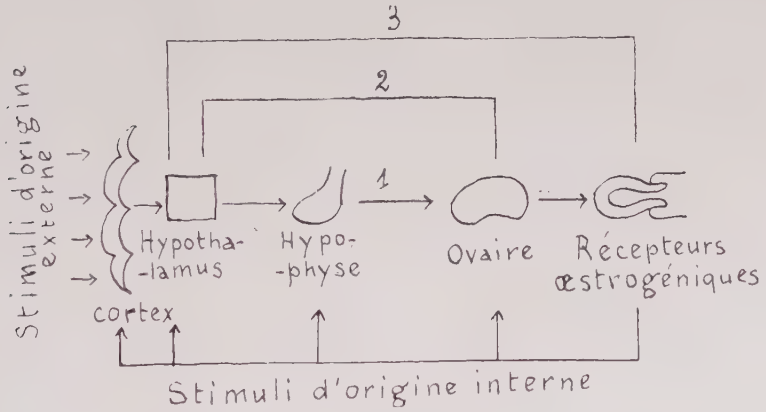
a) Ces deux systèmes joueraient le rôle principal dans la pathologie du syndrome dit hyperfolliculinique, et leur mise en jeu se ferait suivant le schéma proposé par PERRAULT :

1. - voie hypothalamo-hypophyso-ovarienne réglant la sécrétion des gonodo-stimulines.

2. - voie hypothalamo-ovarienne directe réglant la sécrétion ovarienne par voie nerveuse directe ;

3. - voie hypothalamo-neuro-végétative réglant le métabolisme intermédiaire, l'excrétion, la réceptivité tissulaire des hormones sexuelles.

Ces trois voies synergiques à l'état physiologique, sont sous le contrôle des centres hypothalamiques ou « neurostat gonadal central ».



Voies de corrélation neuro-hormonale. Schéma proposé par M. Perrault

b) Ce schéma interprétatif correspond aux études expérimentales de M. le Professeur J. FAURE sur les lapines en état de veille et non attachées. Les doses injectées furent calculées en vue de reproduire chez l'animal des imprégnations comparables à celles de la pathologie :

1000 U.I. de gonadotrophine chorionique,
400 U.I. de gonadotrophine sérique,
300 γ de benzoate d'œstradiol,
40 mgr de progestérone,
25 mgr de propionate de testostérone,
50 U.I. d'A.C.T.H.,
250 mgr, 125 mgr, 80 mgr de paraoxypropiophénone à l'acmé des effets des substances précédentes.

Une substance *non hormonale,* dont la concentration et le pH étaient établis pour permettre une comparaison valable avec les substances hormonales étudiées, fut injectée à un taux adapté à ce but.

Lorsque la dose reçue s'avérait forte, la réaction était identique quelle que soit la nature de l'hormone. 1 à 3 minutes après l'injection, le rythme respiratoire se ralentissait et diminuait d'amplitude, l'animal tombait dans la torpeur ; cet état d'apathie durait 10 à 20 minutes, suivi d'un état hypersthénique.

L'administration de *F.S.H., de benzoate d'œstradiol* fut suivie d'une activité rythmique généralisée continue, peu ample, à 4 ou 6,5 par seconde, et la respiration était alors régulière. Le comportement était fait d'une instabilité permanente. Etat supra-normal, phases réfractaires plus brèves que pour A.C.T.H. et L.H., avec six phases de facilitation moins élevées que les phases de facilitation observées avec A.C.T.H. et L.H.

Le propionate de testostérone fut suivi de bouffées d'ondes amples à 9 - 15 ou 6 - 4 c./s. groupées, prédominant à la base. La respiration était variable, irrégulière, le rythme s'amplifiait au moment des paroxysmes, avec égalité des deux temps respiratoires ; entre les paroxysmes, le temps expiratoire s'allongeait : état supranormal avec phrases réfractaires moins brèves que dans les cas précédents et une seule phase de facilitation, avec un comportement hypersthénique présentant quelques bouffées d'activité et toujours adaptées vers un but (dans ces observations l'activité était adaptée à la sexualité).

L'administration de progestérone était suivie d'une respiration lente et de basse amplitude et le tracé avec une activité delta synchrone et bilatérale, portant quelques courtes bouffées de rythmes rapides de basse amplitude : état infranormal, phases réfractaires accrues, état de torpeur ou comportement très calme.

L'injection de paraoxypropiophénone au cours d'une imprégnation hormonale entraînait un ralentissement de l'activité électrique, une accentuation des phases réfractaires du cycle d'excitabilité, mais la courbe d'excitabilité était *différente suivant la variété d'imprégnation hormonale antérieure*. Le comportement de l'animal variait lui aussi selon la nature de cette imprégnation.

Le rythme respiratoire à 4-6,5 c/s. occupait 90 % du tracé pour L.H., A.C.T.H., F.S.H., benzoate d'œstradiol et s'accompagnait d'activité motrice sur 20 % de tracé pour L.H. et A.C.T.H., sur 30 % pour F.S.H. et 60 % pour le benzoate d'œstradiol. L'injection de progestérone n'était pas suivie d'activité motrice et celle de propionate de testostérone n'avait des réactions motrices que sur 10 % de tracé. La baisse de l'amplitude respiratoire dominait pour la progestérone et l'accélération de la respiration dominait pour l'œstradiol.

L'androstane - 3 B — 01 — 17 — one (Iso-androstérone, androgène surrénalien), le 11 **B** - *Hydroxy - androstérone* (hormone glyco-corticoïde surrénalien), et l'*androstane — 3 — alpha - ol - 17 one* (androstérone ou testostérone gonadique) augmentent l'activité cérébrale :

l'androgène surrénalien procède par bouffées d'hyper-excitabilité répétées, qui aboutissent à soutenir un niveau satisfaisant et les phases dépressives sont très brèves et peu significatives, le glyco-corticoïde surrénalien entraîne une hyper-excitabilité plus soutenue qui s'étale longtemps ; l'androgène gonadique provoque une hyper-excitabilité moins haute, suivie d'une phase dépressive assez grande. Ceci permet de comprendre les troubles du comportement de l'activité électrique des malades qui ont

un excès hormonal des 11 - oxystéroïdes (ce qui grossièrement peut correspondre aux pics VI et III) et les troubles de celles qui présentent un excès des 17 céto-stéroïdes (ce qui a toujours correspondu, dans ces recherches, à une élévation du pic IV du chromatogramme). Les premières sont hyper-irritables, très troublées, ont une histoire clinique émaillée d'incidents « stressants », les secondes sont plus toniques, passent par des bouffées de calme, voire même d'états de somnolence qui suivent le comportement tonique et syntone et présentent parfois des troubles hypochondriaques à la faveur des moments de sédation de leur comportement.

Aucune modification significative ne suivit l'injection d'une substance de contrôle non hormonale.

c) Dans une deuxième série de travaux, M. J. Faure a réalisé des imprégnations hormonales chroniques :

A.C.T.H.: 5 U.I. par jour,

Benzoate d'œstradiol retard, 10 mgr.,

Propionate de testostérone.

L'imprégnation chronique d'A.C.T.H. entretient pour un temps un nombre important de fuseaux survenant par bouffées. A partir d'un certain temps, le nombre de ces bouffées diminue et le rythme à 4 et 5 d'une amplitude modérée mais nette, devient plus permanent. Le comportement moteur s'est élevé pendant l'A.C.T.H. en particulier pendant les six premiers jours, il s'est révélé adapté à un but et plus organisé que sous l'imprégnation massive.

Le benzoate d'œstradiol à dose légère enrichit progressivement l'activité électrique en rythmes rapides, mais au bout d'un mois, cette activité fait place peu à peu à une basse amplitude de type rapide avec des bouffées longues de 4 - 5 par seconde, mais ce nouvel état ne tient pas et il semble qu'on arrive à un phénomène de saturation. Au bout d'un mois l'excitabilité change, perdant l'allure de la courbe de l'hyperfolliculinie et rappe-

lant au contraire, de manière curieuse, la courbe qui accompagne une imprégnation de testostérone légère. Le comportement est du type hypersthénique, instable et explosif. L'animal aimable devient nettement agressif et pousse des rugissements comme un chat en colère lorsqu'on s'intéresse à lui. Au moment où l'activité électrique et la courbe d'excitabilité changent, on observe un comportement de mâle et une femelle placée dans la même cage entraîne l'animal en expérience à rechercher à la saillir. Ce phénomène a déjà été rapporté par d'autres expérimentateurs au cours d'imprégnations folliculiniques.

La respiration devient de plus en plus rapide et de basse amplitude, le poids augmente de manière importante et progressive.

Par l'imprégnation chronique de testostérone, la courbe revêt une pointe d'excitabilité peu élevée suivie d'une phase de dépression importante, suivie à son tour d'une phase de facilitation de longue durée. Enfin, la phase de dépression disparaît et fait place, au bout de trois semaines seulement, à une large, unique et haute phase d'hyper-excitabilité. Le comportement est du type sthénique et organisé. On n'observe pas de modification du comportement par phénomène de saturation, comme pour le cas de folliculine.

L'administration de 5 cc. de monochlorhydrate d'histidine à une lapine soumise à une imprégnation de F.S.H. modifie considérablement la courbe d'excitabilité en la ramenant pratiquement au niveau d'excitabilité normale. L'association de F.S.H. et d'histidine, après trois phases de facilitation peu élevées, fait passer la courbe à l'hypo-excitabilité. La respiration s'amplifie considérablement et s'accélère pendant les trente premières secondes, puis elle diminue de manière considérable et se ralentit, prenant enfin un rythme irrégulier de basse amplitude. Le comportement compte un pourcentage important de mouvements organisés, il est opposé à l'agitation qui survient par bouffées sous F.S.H.

d) Après ces études, l'auteur conclut avec prudence :

1° Ces substances agissent sur le système nerveux par leurs propriétés « hormonales » puisqu'une substance non hormonale comparable, n'a apporté aucune modification ;

2° A dose convenable, la substance hormonale introduite dans l'organisme produirait des modifications variables suivant ses qualités. En effet, même les hormones qui paraissent déclencher un caractère électrographique identique, ont entraîné des modalités respiratoires, des courbes d'excitabilité et des comportements différents. Il ne semble pas qu'il s'agisse de « stress ».

3° Cette étude dégage l'influence hormonale dans la réalisation d'un comportement : stade explosif (L.H., A.C.T.H.), excito-instable (F.S.H., œstradiol), sthénique organisé (testostérone), calme-apathique (progestérone).

4° Les substances hormonales exerceraient leur influence à plusieurs niveaux du névraxe, comme en témoignent la modification de l'activité électrique de la protubérance, de la région sous-optique, de l'hypothalamus et du cortex ainsi que les modifications respiratoires et motrices. Cette conclusion est en accord avec celle de Bard, de Maes.

5° Les substances hormonales modifieraient la qualité de ces réponses selon leur nature, comme le suggèrent les courbes d'excitabilité.

6° Il est difficile d'affirmer que ce sont les manifestations en cascades exercées sur les glandes endocrines par une imprégnation hormonale qui influencent de manière spécifique les rythmes cérébraux. Il faudrait pour cela que L.H. déclenche des caractères électrographiques semblables à ceux recueillis après l'injection de propionate de testostérone, puisqu'il est admis que la L.H. stimule la production des métabolites de la testostérone. Il paraît plus sage de suggérer l'influence d'un mécanisme intermédiaire (métabolique) sur le système nerveux. L'histo-physiologie nouvelle de l'hypothalamus renforce cette hypothèse.

7° Les métabolites d'hormones influenceraient les potentiels bio-électriques cérébraux, de manière plus spécifique que les hormones. Le propionate de testostérone a donné un caractère vraiment original à l'activité bio-électrique. Le bilan hormonal de la femme a toujours montré une élévation marquée des métabolites de la testostérone. On peut suggérer, grâce à certaines constatations, que ce serait la structure de ces corps (disposition spatiale alpha) qui agirait sur les potentiels bio-électriques cérébraux.

8° Les résultats de cette étude permettent de comprendre les troubles neuro-psychiatriques des femmes atteintes de dérèglement endocrinien, si l'on tient compte des modifications de l'excitabilité cérébrale apportées par les diverses inflations hormonales.

9° Par la manière dont elle modifie l'excitabilité cérébrale consécutive à un excès hormonal, on comprend mieux comment la paraoxypropiophénone peut agir sur le système nerveux et modifier avec efficacité certains états neuro-psychiatriques (ceux en rapport avec un excès de F.S.H.). D'autre part, son action variant d'après l'hormone en excès, on comprend la différence des effets obtenus par cette thérapeutique suivant les sujets.

Ce schéma fonctionnel des corrélations neuro-endocriniennes peut donc être perturbé sur l'une ou l'autre de ces corrélations donnant divers syndromes :

La voie hypothalamo-hypophyso-ovarienne et la voie hypothalamo-ovarienne, donnent des signes cliniques d'hyperfolliculinie (avec ou sans augmentation des gonodo-stimulines), laquelle retentira sur les récepteurs par l'hypersécrétion d'intermédiaires chimiques et provoquera les troubles.

La troisième voie hypothalamo-neuro-végétative faisant abstraction des sécrétions hypophyso-ovariennes, agira directement sur les divers organes par la simple excitation des systèmes sympathique et para-sympathique donnant le syndrome hyperfolliculinique sans hyperfolliculinie.

3° Les perturbations du système neuro-végétatif sont de nature extrêmement variée, que les stimuli soient d'origine interne ou externe.

a) *Stimuli d'origine externe ou extéroceptifs* agissant sur le diencéphale :

— facteurs physiques : chocs, surmenage, changement de climat,

— facteurs émotionnels : contrariété, gros chagrin, choc moral.

Le psychisme a une influence prépondérante sur ces anomalies. CAMON a montré qu'une émotion provoque la sécrétion réflexe de quantité parfois importante d'adrénaline, et c'est ainsi que des influences purement émotionnelles peuvent donner brusquement une ou plusieurs manifestations génitales et extra-génitales agissant surtout par leur sommation en provoquant un stress.

b) *Stimuli d'origine interne ou intéroceptifs :*

— au niveau du neurostat gonadal central : fracture, mise en route de ce neurostat après un épisode physiologique (grossesse) ou pathologique (avortement).

— au niveau de l'hypophyse.

— au niveau de l'ovaire et de l'utérus : rétroversion, infection, ovariectomie, résections partielles, la cicatrice devenant le point de départ de stimuli. WALLART souligne que le *rete ovarii* est pourvu d'une importante innervation de fibres amyéliniques auxquelles il attribue un rôle physiologique. De même le tissu para-ganglionnaire aurait un rôle important.

Il faut souligner l'action néfaste des ovariectomies unilatérales qui sont le point de départ d'O.S.K., elles sont à l'origine de poussées hyperhormonales qui lèsent l'ovaire restant et de perturbations nerveuses retentissant sur le psychisme et les récepteurs.

— au niveau du cortex cérébral qui chez l'homme prend toute son importance, affirmant le rôle progressif des centres supé-

rieurs aux dépens des hormones sexuelles au fur et à mesure que l'on s'élève dans l'échelle des vertébrés.

— au niveau des autres fonctions ou organes : troubles cortico-surrénaliens ou thyroïdiens primitifs, interventions abdominales donnant des cicatrices ou des adhérences.

L'âge est un facteur favorisant avec deux sommets hormonaux : la puberté et la ménopause, où un effort supplémentaire est demandé à l'hypothalamus dans sa fonction de régulation.

Inversement le dysfonctionnement du système neuro-végétatif se répercute sur le fonctionnement endocrinien et les deux fonctions se déréglant l'une l'autre peuvent produire un cercle vicieux.

4° Mais quel est le point de départ de ce dysfonctionnement ? Outre les causes que nous avons envisagées précédemment (hyperfolliculinie vraie, perturbation des métabolismes intermédiaires, ménotoxine, stress) il faut admettre une altération directe et primitive du terrain sur lequel évolue le syndrome, d'où les différences de réactions suivant les sujets :

— l'hyper-sympathicotonie donnera : éréthisme, ballonnement abdominal par atonie gastro-intestinale, biliaire, urinaire, génitale, ptoses, dilatations, varices pelviennes et acrocyanose, syndrome de RAYNAUD par action périphérique de l'acétylcholine, vaso-constriction réactionnelle d'un terrain sympathicotonique, et l'organisme choisit les manifestations selon sa constitution :

— forme congestive des hyper-vagotoniques,

— forme nerveuse des hyper-sympathicotoniques.

D'où l'importance de la constitution innée qui peut donner les mêmes réponses à des incitations très diverses : physiques, chimiques et psychiques.

Outre ces modifications de réceptivité individuelle transmises de façon héréditaire, il faut aussi reconnaître des anomalies de réceptivité au niveau d'un des échelons du schéma suivant : « ganglion-cellules interstitielles du réseau terminal-cellules tis-

sulaires obéissant à l'action neuro-trophique » aboutissant au désaccord entre les résultats cliniques et cyto-histologiques par troubles de la sensibilité locale. Cè qui explique : *le caractère zonal* et non tissulaire des récepteurs hormonaux ; *l'asymétrie de certaines réactions* (tension d'un sein, noyaux unilatéraux) ; *l'insensibilité hormonale* en cas de lésion du sympathique ; *la substitution possible* aux œstrogènes de certains agents sympathicomimétiques mettant en évidence l'hypersensibilité de certains récepteurs étudiés surtout par HERSCHBERG et le rôle des médiateurs chimiques de MORICARD.

Avec NETTER, nous pouvons alors conclure que ces constatations forment les mailles d'une chaîne qui mène du trouble causal au récepteur périphérique transformant les incitations qui lui parviennent en sécrétions histaminiques et acétyl-choliniques. Ainsi le syndrome dit hyperfolliculinique n'est qu'un syndrome vaso-moteur local aux causes multiples.

CHAPITRE VI

LE TRAITEMENT

Les premiers résultats de traitement du syndrome hyperfollicullinique ont été obtenus par la progestérone et la testostérone, lorsque GILBERT-DREYFUS a mis en évidence l'aggravation des états hyper-hormonaux par les œstrogènes. Mais des succès temporaires ou de nombreux échecs ont fait découvrir des causes jusqu'alors insoupçonnées, et de nouveaux moyens de thérapeutique ont été appliqués, suivant la pathogénie.

A. — TRAITEMENT ETIOLOGIQUE

1° Les moyens

a) *Progestérone.* — Le premier trouble hormonal mis en évidence dans le syndrome inter et prémenstruel fut l'hypersécrétion œstrogénique considérée pendant longtemps la seule cause possible et l'on essaya de diminuer son excès par l'hormone complémentaire : la lutéine. Son emploi se justifie dans :

1° les cycles ovulatoires avec sécrétion insuffisante de progestérone ;

2° les cycles ovulatoires sans fonctionnement du corps jaune ;

3° les cycles anovulatoires sans formation du corps jaune.

Donnée d'abord à titre substitutif, la progestérone se révéla plus tard efficace sur la sécrétion hypophysaire lorsque fut connu le métabolisme des œstrogènes : la progestérone nécessaire à leur dégradation et à la formation de corps oxydés fut aussi administrée comme excitant pour favoriser la formation de ces corps oxydés dont le rôle serait de provoquer la sécrétion de lutéostimulines et par suite de créer un cycle physiologiquement normal.

b) *Testostérone.* — Des taux trop élevés d'œstrogènes avec sécrétion progestéronique normale ou insuffisante peuvent être freinés par l'hormone mâle seule, ou associée à la lutéine ; de même un pic œstrogénique élevé au moment de l'ovulation donnant un syndrome intermenstruel disparaît par la testostérone.

Cette hormone a une double action :

1. - elle freine l'action de la folliculine et diminue les signes d'hyperfolliculinie ;

2. - elle freine et ralentit la sécrétion hypophysaire.

Cependant, si la testostérone est efficace, elle a aussi des inconvénients ; à doses fortes et prolongées, elle provoque :

a) une augmentation de la pilosité,

b) une augmentation du volume du clitoris,

c) des modifications de la libido,

d) un changement de la voix qui devient plus grave.

Il faut par suite savoir modérer son utilisation suivant les réactions individuelles.

c) *La paraoxypropiophénone* (*H.* 365). — L'hyperfonctionnement ovarien peut ne pas être isolé mais provenir d'une hyperexcitation hypophysaire. Le corps H 365 aura ici ses indications en diminuant l'activité du centre supérieur principalement dans le syndrome intermenstruel, mais il sera efficace dans la mesure où, modérant la sécrétion folliculinique, il laissera subsister la sécrétion lutéale.

L'excès de sécrétion de gonodotrophines peut aussi être diminué par de faibles doses d'œstrogènes. Les expériences de

Byrnes sur une rate castrée en parabiose avec une rate impubère mettent en évidence l'hypertrophie des ovaires de la rate normale par la sécrétion des deux hypophyses ; cette hypertrophie est freinée par des doses extrêmement faibles d'œstrogènes incapables de provoquer le développement de l'utérus.

d) *Les moyens provoquant l'ovulation.* — Si l'ovulation n'a pas lieu spontanément, on a essayé de la provoquer :

— La radiothérapie hypophysaire n'a aucun effet,

— la diathermie hypophysaire à doses faibles compte des succès,

— les hormones gonadotropes : sérique et chorionique devraient être le traitement de choix, mais elles aboutissent souvent à des résultats décevants et l'on est alors réduit à un traitement substitutif prolongé.

e) *La désensibilisation aux œstrogènes.* — Herschberg a mis en évidence les états de sensibilisation à la folliculine même à des taux normaux par dissociation de la sensibilité des récepteurs envers les œstrogènes, de sorte que certains répondent bien plus vite que d'autres. Dans ces cas, la testostérone et la progestérone donnent des résultats passagers qui disparaissent lorsque l'on cesse le traitement.

Physiologiquement, rien ne distingue ces hypersensibilités des autres causes si ce n'est l'intra-dermo-test à la folliculine qui est positif. Le seul traitement efficace sera la désensibilisation par des doses minimes d'œstrogènes.

f) *Les aspirations endo-utérines et les courants galvaniques du col* donnent des améliorations ; leur action s'interprète comme un stimulus périphérique agissant à un niveau électif et produisant un réflexe cervico-utérin transmis à la partie postérieure de l'hypothalamus par la voie hypothalamo-neuro-végétative. Ce réflexe provoque la sécrétion d'une substance adrénergique intervenant dans la sécrétion hypophysaire.

2° Les doses et les indications

La progestérone est administrée en I.M. à raison de 2 à 5 injections de 10 à 25 mgr réparties dans la deuxième moitié du cycle selon le degré de l'insuffisance lutéale. La prégnéninolone par voie buccale à 25 mgr par jour est aussi donnée du 15e au 25e jour des règles. Gilbert-Dreyfus donne la progestérone même durant la première partie du cycle, aussitôt après les règles, dans les syndromes intermenstruels, ou durant tout le mois, s'il y a hyperfolliculinie importante ou prolongée. Cependant, il ne faut pas donner l'hormone lutéale trop tôt, car elle raccourcit le cycle en avançant la date des règles.

Les cas les plus favorables seront :

— les légères insuffisances lutéales avec hyperfolliculinie relative,

— les troubles prémenstruels avec cycles un peu longs, surtout dans les syndromes pubertaires,

— les hyperfolliculinies de la ménopause où l'hormone hypophysaire ne peut provoquer la formation et la sécrétion du corps jaune.

La progestérone diminue surtout l'accumulation liquidienne.

La testostérone surtout sous forme de propionate donnerait les meilleurs résultats à raison de 30 à 50 mgr par cycle au moment des troubles. Son effet est analogue à celui de la progestérone, mais en général, elle est employée dans les cas plus graves. L'association testostérone-progestérone serait mieux supportée par certaines malades auxquelles une hormone seule provoquerait des nausées. Jayle y ajoute des extraits cortico-surrénaux. Particulièrement efficaces dans les ménorragies, l'hormone mâle et l'hormone lutéale auraient l'effet d'un curetage médical. On donne :

— Dans les hyperfolliculinies moyennes : testostérone, 25 mgr ; progestérone, 10 mgr, les 18e, 21e, 23e, 25e jours des règles.

— S'il y a des troubles au moment de l'ovulation, on y associe 10 mgr de testostérone les 9e et 11e jours des règles.

— Dans les hyperfolliculinies importantes, 10 mgr de testostérone les 9e et 11e jours, et testostérone, 25 mgr ; progestérone, 30 mgr, les 16e, 18e, 21e, 23e, 25e jours.

La testostérone s'oppose à l'excès de folliculine et diminue la sécrétion hypophysaire, la progestérone complète l'action hormonale de la folliculine et favorise son métabolisme.

Les freinateurs hypophysaires seront donnés au moment des troubles en période ovulatoire et prémenstruelle. Ils corrigeront les hyperfolliculinies absolues, dans lesquelles existent les phénomènes sécrétoires suffisants avec persistance d'activité œstrogénique (mitose des cellules endométriales dans la deuxième phase du cycle). Les doses optimum varient suivant les malades mais sont voisines de 50 mgr par jour.

Les hormones gonodotropes seront données tôt dans le cycle vers le 7e jour, c'est-à-dire avant l'ovulation, dès la maturation du follicule pour la sérique :

3 injections de 400 U.I. (8e, 12e jours). La chorionique sera administrée dans la deuxième partie du cycle dès le 12e jour (1000 ou 1500 U.I.) les 12e, 16e, 18e jours et plus parfois. La désensibilisation aux œstrogènes selon la technique d'Herschberg se fait par voie sous-cutanée ou par voie buccale, en commençant le lendemain des règles par 2 gouttes d'une solution d'œstradiol à 1/1000 et en augmentant de une goutte tous les jours jusqu'au 25e jour, et ceci pendant trois cycles. Sur 36 cas, cette méthode a donné à Herschberg :

14 guérisons,
6 améliorations,
16 échecs.

Mais on ignore si elle agit par désensibilisation ou sur les centres de réceptivité par l'intermédiaire de l'hypothalamus.

B. — TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Le traitement hormonal peut être insuffisant pour faire disparaître complètement les troubles et il est même parfois sans aucun effet : c'est que l'épine endocrinienne est minime, et la cause est ailleurs.

On s'opposera à la rétention hydrique par la restriction des liquides et du sel de l'alimentation, par la prise de chlorure d'ammonium à la dose de 6 gr. par jour en période prémenstruelle. L'hydrastine, les toniques veineux diminueront la congestion.

Le foie sera stimulé dans son métabolisme par un régime sans graisse, sans sauces ni crustacés, par des protéolysats de levures et parfois, si son activité est insuffisante par de la méthionine ou des cholérétiques selon les cas. On favorisera ainsi le métabolisme des œstrogènes.

Les troubles allergiques seront combattus par des anti-histaminiques, les vitamines C et P.

Les sédatifs, les emménagogues, seront d'utiles adjuvants. Le largactil ne donne pas toujours les résultats espérés, et nous lui préférons l'hydantoïne (Solantyl).

En résumé, les stimuli perturbant le fonctionnement normal du système neuro-végétatif peuvent agir sur les divers chaînons de cet ensemble, et c'est par une thérapeutique directe au niveau du trouble que seront obtenus les résultats les plus satisfaisants et les plus durables.

Ainsi, en conjuguant ou variant ces divers traitements selon les cas, parfois après de nombreux examens et tâtonnements, on parviendra à faire disparaître ou tout au moins à diminuer ces troubles prémenstruels qui par leur propre évolution aboutiraient à un état de véritable maladie et rendraient ces femmes insupportables à elles-mêmes et à leur entourage.

CONCLUSIONS

I. — Ce travail a pour but d'étudier le syndrome dit « hyperfolliculinique » que nous distinguons de l'hyperfolliculinie vraie, spontanée ou thérapeutique.

II. — Nous avons essayé de décrire les manifestations cliniques en insistant sur leurs modalités très variables, puisque tous les appareils peuvent être intéressés.

III. — Les troubles paracliniques sont mis en évidence par de nombreux examens de laboratoire portant sur les récepteurs et les fonctions perturbées (température de base, muqueuse vaginale et utérine, dosages hormonaux, M.B., test d'HERSCHBERG, E.E.G., etc.).

IV. — Nous apportons nos observations qui dans certains cas affirment l'origine hyperfolliculinique, mais révèlent parfois un trouble extra-hormonal du terrain, élargissant le champ d'action thérapeutique de ce syndrome.

V. — Faisant une synthèse de ces symptômes, nous avons essayé d'en discuter le mécanisme et nous en avons dégagé trois formes cliniques principales.

VI. — L'étiologie et la pathogénie ont été envisagées d'après les idées classiques d'excès d'œstrogènes, et nous basant sur les travaux récents, nous avons mis en évidence le rôle important du système neuro-végétatif.

VII. — Le traitement étiologique et symptomatique a été envisagé au niveau des divers organes.

Dans ce nouveau tableau pathogénique, l'hyperfolliculinie absolue ou relative perd son droit de cause nécessaire et indispensable. Elle devient au même titre que les facteurs psychiques, physiques ou chimiques, un stimulus d'origine interne agissant par le système neuro-végétatif et les intermédiaires chimiques de façon variable suivant le terrain sur lequel elle évolue.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : Le Doyen :
Pour le Doyen,
l'Assesseur, R. SIGALAS.

Vu : Le Président du Jury :
MAGENDIE.

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 3 juillet 1955.
Le Recteur :
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ALBEAUX-FERNET (M.). — Le syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne. *Strasb. Méd.*, 1951, 2, 617.

ARON (M.). — Action des œstrogènes sur l'ovaire et l'hypophyse. *Strasb. Méd.* 1951, 2, 629.

AUKERMANN-THIEBLOT, PIGNIDE et M^lle^ DUBOIS. — Le syndrome de Morgagni-Morel et hyperfolliculinie. *Presse Méd.* 1954, 62, n° 62, 1281.

BÉCLÈRE (C.). — Diagnostic hormonal et traitements hormonaux en gynécologie. Masson, édit. Paris, 1946.

— L'hyperfolliculinie certaine en gynécologie. *Gynécologie Pratique*, 1952, III, 4, 267.

BÉCLÈRE (M.) et SIMONNET (H.). — L'aménorrhée hyperhormonale des jeunes filles. *Presse Méd.*, 1943, n° 43, 631.

BEGNI-CALVET (M^me^). — Sur un cas d'hypoplasie utérine avec hyperfolliculinie. *Comptes Rendus de la Société Française de Gynécologie*, 1954, 24, n° 3, 102.

BORY (R.) et PARDON (N.). — Etude critique de l'hyperfolliculinie. *Gyn. Obst.*, 1952, T. 51, 5, 450.

BRET (A.J.) et BAILLY (H.). — Ovariectomie subtotale dans les cas de kyste dermoïde bilatéral. Avenir de l'ovaire restant. *Presse Méd.* 1954, 62, n^os^ 75, p. 1563.

BRETECHE (M.). — L'hyperfolliculinie, réaction de terrain. *Comptes Rendus de la Soc. Franç. de Gynéc.*, 1952, XXII, 308.

CASIMIRIUS (R.). — Contribution à l'étude de certains états psycho-neuro-endocriniens. Thèse, Bordeaux, 1954, 157 p.

BRET (A.J.) et BARDIAUX (M.). — Algies de la colonne dorsale localisées entre D4 et D7 dans le cadre du syndrome gynécologique en rapport avec l'hyperfolliculinisme. *Pr. Méd.* 1951, 59, n° 81, 1698.

BRICAIRE (H.) et MATHIEU de FOSSAY (B.). — L'hyperfolliculinie d'origine hépatique. *Bull. Méd.*, 1949, 63, 12, 301.

CAROLI (J.), CLÉMENT (D.), CHARBONNIER (A.), THOMOPOULO (H.). — Inactivation des œstrogènes et carences alimentaires. *Conc. Méd.*, 30 décembre 1950, 4103.

DUBARRY (J.-J.). — Dyskinésies biliaires particulièrement d'origine endocrinienne. *J. Méd. Bordeaux,* oct. 1954, n° 10, 1006.

DUCUING et Collaborateurs. — Considérations sur le rôle de l'hyperfolliculinie dans la pathogénie du fibrome utérin. *Gyn. Obst.* 1946, 45, 3, 137.

FAURE (J.). — Communication présentée à la Société Française de Thérapeutique et de pharmacodynamie, Paris, mars 1955. A paraître en mémoire dans *Thérapie* (sous presse).

FAURE (J.) et LOISEAU (P.). — Action de substances hormonales sur l'activité électrique du cerveau, la respiration, le cycle d'excitabilité et le comportement de la lapine. *Rev. Neurologiqu*, 1954, 91, 6, 460-468.

FERIN (J.). — Traitement de l'hyperfolliculinie et de l'hyperfolliculinisme. *Gyn. Prat.* 1952, III, 309.

FERRIER (M.). — L'hyperfolliculinisme. *Gyn. Prat.*, 1952, III, 4, 291.

FLAMAND (C.) et SIMON (J.). — Syndrome dit hyperfolliculinique. Thérapeutique, résultats comparés. *Bruxelles Méd.* 1953, 33, 52, 2640-2648

GARÈS (R.) et BONAFOS (M.). — Doit-on conserver le terme « hyperfolliculinémie » ?, *Gyn. Obst.* Supp. 1949, 111, 272.

— L'hyperfolliculinémie, maladie réactionnelle. *Rev. Franç. Gyn. Obst.*, 1952, 47, n° 7-8, 264.

GENNES (L. de) et WALLET (M.). — Le syndrome d'hyperfolliculinie. *Rev. de Gyn. Obst.*, 1944, 39, 287.

GILBERT-DREYFUS. — De l'insuffisance ovarienne à l'hyperfolliculinie. *Monde Méd.*, 1937, 47, 676.

— Hyperfolliculinémie ou dysmolimnie. *Presse Méd.* 1951, 59, 1157.

HERSCHBERG (A.D.) — Folliculine et médiateurs chimiques. *Comptes Rendus de la Soc. Franç. de Gynéc.*, 6 juin 1951, XXI, 234.

— L'hyperfolliculinisme dans la pratique médicale. *L'Inform. Méd.* 1952, 27, 1, 1.

L'hypersensibilité aux œstrogènes et son traitement *Thérapie*, 1952, 7, 1, 12.

Œstrogènes et histamine, pathogénie de certains troubles extragénitaux de l'hyperfolliculinisme. *C.R.S.F.G.*, 1950, 7, 250.

Traitement des états de sensibilisation à la folliculine. *Gyn. Prat.* 1952, t. III, 315.

— Diagnostic des états de sensibilisation aux œstrogènes. Rôle de l'intra-dermo-test à la folliculine. *Gyn. Prat.* 1952, t. III, 263.

— L'intra-dermo-test à la folliculine et les états d'hypersensibilité aux œstrogènes. *Gyn. Prat.*, 1951, t. III, 4, 257.

HERSCHBERG (A.D.) et CREFF (A.). — Premiers résultats du traitement des états de sensibilisation à la folliculine. *Sté Franç. Gyn.* 18 fév. 52.

JAYLE (M.-F.), VALLIN (Mme Y). — Pathogénie et traitement de l'hyperfolliculinie. *C.R.S.F.G.*, 1950, 6, 201.

JAYLE (M.F.), VALLIN (Mme Y.) et BRET (M.J.). — Note préliminaire sur un syndrome d'hyperfolliculinisme avec décalcification des femmes castrées. *Presse Méd., juillet* 1949, n° 45, 648.

JUSTER (E.). — Traitement du syndrome prémenstruel. *Gyn. Prat.* 1953, t. IV, n° 2, 159.

KREIS. — Pourquoi « hyperfolliculinie » ? *Rev. Fr. Gyn. Obst.*, 1948, 43, n° 9, 329-355.

MORICARD (R.). — Isolement clinique d'états pathologiques déterminés par une diminution de la réceptivité utérine à l'action de la folliculine (métrose de réceptivité). *Bull. Soc. Gyn. Obst.* 1936, 25, 533.

NETTER-HENRY (R.), LAMBERT (A.) et TROISIER (S.). — L'hyperfolliculinie alléguée. *Presse Méd.*, 1951, 59, 889.

NETTER (A.) et LAMBERT (A). — Sur la soi-disant hyperfolliculinie. *Vie Méd.* 1954, 35, n° 3, 223-226.

— Pourquoi « l'hyperfolliculinie » ? *Gyn. Prat.* 1952, t. III, 4, 221.

ORSONI (S.). — La crise intermenstruelle. Thèse, Paris, juin 1942. n° 149, 103 p.

PERRAULT (M.) et KIRSCH (F.). — Les médiateurs chimiques appliqués in situ au niveau des récepteurs en hormonothérapie. *Revue du Praticien*, 1951, 9, 535.

PERRAULT (M.) et KLOTZ. — Les syndromes hyperfolliculiniques. *Sem. Hôp. Paris*, 1953, 29, n° 62, 3101-3109.

PUNDEL (J.-P.). — Le diagnostic de l'hyperfolliculinie par les frottis vaginaux. *Gyn. Prat.*, 1952, t. III, 4, 237.

RIVOIRE (R.), POUJOL (J.), MAGNIER (R.) et RIVOIRE (Mme). — Allergie physiologique aux œstrogènes. *Press Méd.*, 1954, 62, n° 68, 1410.

SEGUY (J.). — La maladie des œstrogènes ; son retentissement sur la sphère génitale. *Sem. Hôp.*, 1949, 31, 1301.

SIMONNET (H.). — Le diagnostic de l'hyperfolliculinie par les dosages hormonaux. *Gyn. Prat.*, 1952, t. III, 4, 229.

VARANGOT (J.). — Le syndrome d'hyperfolliculinisme. *Presse Méd.*, 1938, n° 61, 1180-1182.

VIMEUX (J.). — Dosage de la folliculine urinaire dans les syndromes hyperfolliculiniques, le dosage du 8e jour. *Semaine Hôp.*, 1949, 25, 31, 1308-1310.

ZACCO (M.), DALFINO (G.), et PERRINI (M.). — Rachialgie dorsale entre D4 et D7 dans un syndrome dit « d'hyperfolliculinie ». *Policlinic* (Sez. Prat.) 11 oct. 1954, 61, n° 41, 1341-1349.

WALLART (J.). — Sur les lieux d'origine des hormones ovariennes et sur l'hyperplasie de l'endomètre comme test de l'hyperfolliculinisme. *Presse Méd.*, 7 janvier 1939, n° 2, 17.

WARTER (J.). — Hyperostose frontale interne et hyperfolliculinie. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 27 octobre 1950, 1057.